PROBLEME DER

Infektionskrankheiten

Heft 1 · 2. Januar 1959

MÜNCHENER MEDIZINISCHE WOCHENSCHRIFT

HASSO

J. F. LEHMANNS VERLAG MÜNCHEN

Münchener Medizinische Wochenschrift

Schriftleitung: **Hans Spatz** und **Walter Trummert**, München 38, Eddastraße 1 / Verlag: **J. F. Lehmann**, München 15, Paul-Heyse-Straße 26/28

MÜNCHEN, 2. JANUAR 1959 **101. JAHRGANG · HEFT 1**

AKTUELLE PROBLEME DER INFEKTIONSKRANKHEITEN

Die Phylogenie der Infektabwehr

von HERMANN DOLD

Zusammenfassung: Bei der Infektabwehr des Menschen (und der höheren Tiere) treten alle in der Auseinandersetzung mit Mikrobien erworbenen phylogenetischen Erfahrungen in Aktion, nämlich 1) die potentiell jeder lebenden Zelle zukommende Wehrfähigkeit gegenüber Fremdzellen und Fremdproteinen. Bei den Zellen der Metazoen ist diese Fähigkeit teils verkümmert, teils spezialistisch gesteigert. Die Infektabwehr erfolgt in drei Stufen: Inhibition — Mortifikation — Destruktion. Die Inhibition (Keimvermehrungshemmung) kommt besonders an den mit der Außenwelt in Berührung stehenden Oberflächen und ihren Sekreten zur Geltung. Inhibition durch körpereigene, homogenetische „Antibiotika" (Inhibine) ist ein grundlegender Faktor der natürlichen Immunität. 2) Nach Durchbruch der Mikrobien durch das Integument infolge mechanischer Läsion oder Versagens der Oberflächen-Inhibition reagiert der Körper sofort als Ganzes durch Mobilisierung des schon im Jahre 1915 von *George W. Crile* erkannten „Kinetischen Systems", welches Funktionen des Gehirns, der Schilddrüse, der Nebennieren, der Leber und Muskeln zwecks Umwandlung von latenter Energie in kinetische zusammenfaßt, wie sie im Laufe der phylogenetischen Jahrmillionen zur Sicherung der Existenz (Nahrungssuche, Kampf, Flucht, Verfolgung) gegen äußere und innere Feinde (Infektionserreger) benötigt wurde. Entzündung, Fieber, vegetative Gesamtumschaltung, Phagozytose, zelluläre und humorale enzymatische Zidie und Lyse sind Auswirkungen der Mobilisierung des „kinetischen Systems". 3) Als langsamer sich entwickelnde Anpassungs- und Verteidigungsantwort auf die durch Mikrobien und andere Fremdproteine bedrohte Existenz treten die verschiedenen Antikörper und damit spezifische Sensibilisierung und Immunisierung auf.

Summary: In the defence mechanism of the human body and of higher classes of animals against infections all phylogenetic experiences acquired in the combat against microbes go into action, namely 1. The capability of defending which is potentially contained in every cell against foreign cells and foreign proteins. In the cells of the metazoa this ability is partly degenerated partly especially increased. The defence against infections works in three stages: inhibition-mortification-destruction. The inhibition (inhibition of the propagation of the germs) acts especially at the surfaces in contact with the surroundings and their secretions. Inhibition by body-own homogenetic "antibiotics" (inhibins) is a basic factor of natural immunity. 2. After invasion of the microbes through the integument due to mechanical lesion or failure of the surface-inhibition, the body acts as a whole by mobilization of the "kinetic system," as recognized by *George W. Crile* in 1915. This coordinates functions of the brain of the thyroid glands, of adrenal glands, of liver and muscles in order to transform latent energy into kinetic energy as became necessary during the course of millions of phylogenetic years for the safe establishment of existence (search for food, combat, flight, persecution) against exterior and interior enemies (microbes.) Inflammation, fever, vegetative coordination, phagocytosis, cellular and humoral encymatic germocidal effectiveness and lysis are effects of mobilization of the "kinetic" system. 3. Antibodies and specific sensitization and immunization occur as more slowly developing responses of adaptation and defence against the existence menaced by microbes and other foreign proteins.

Résumé: Dans la défense anti-infectieuse de l'homme (et des animaux supérieurs) sont déclenchées toutes les habitudes phylogénétiques acquises dans les contacts avec les microbes: 1. la faculté de défense qui appartient potentiellement à chaque cellule vivante contre les cellules étrangères et les protéines étrangères. En ce qui concerne les cellules des métazoaires cette faculté est en partie rudimentaire, en partie spécialement augmentée. La défense anti-infectieuse se produit en trois temps: inhibition-mortification-destruction. L'inhibition (arrêt de la multiplication des germes) se manifeste en particulier sur les surfaces en contact avec le monde extérieur et sur leurs sécrétions. L'inhibition par les «Antibiotiques» propres au corps, homogénétiques (Inhibines), est un facteur essentiel de l'immunité naturelle. 2. Lorsque les microbes ont franchi l'intégument par suite de lésions mécaniques ou par suite de la cessation de l'inhibition des surfaces, le corps réagit aussitôt comme un tout. Il mobilise le «Système kinétique» (déjà étudié en 1915 par *George W. Crile*), qui rassemble des fonctions du cerveau, de la thyroïde, des surrénales, du foie et des muscles en vue d'une transformation d'énergie latente en énergie kinétique. Cette transformation fut nécessaire au cours des millions d'années phylogénétiques pour assurer l'existence (recherche de la nourriture, lutte, fuite, poursuite) contre des ennemis extérieurs et intérieurs (agents d'infection). Inflammation, fièvre, réadaptation végétative totale, phagocytose, germocidie et lyse enzymatiques cellulaires et humorales sont des résultats de la mobilisation du «Système kinétique». 3. Les différents anticorps et en même temps la sensibilisation et l'immunisation spécifiques interviennent comme une réponse ralentie des processus d'adaptation et de défense à l'existence menacée par les microbes et autres protéines étrangères.

Der fundamentale Instinkt aller lebenden Substanz (aller lebenden Organisation) ist die Selbstbehauptung und die Erhaltung der Spezies. Der **Selbsterhaltungstrieb** der Lebewesen — mag es sich um Mikro- oder Makroorganismen, um Einzeller (Individuen I. Ordnung), Zellkolonien (Individuen II. Ordnung), Tierstöcke und Tiersozietäten (Individuen III. und höherer Ordnung mit geistiger und sozialer Entwicklung und Bindung) oder um Völker (Individuen IV. Ordnung) handeln, ist die stärkste Lebensmacht, der stärkste Trieb, dem alle anderen Triebe, insbesondere der Nahrungs- und Fortpflanzungstrieb, dienen. Dabei beobachtet man in der ganzen Tierreihe, daß sich das Individuum niederer Ordnung in das übergeordnete höhere Individuum einordnet und, wenn nötig, seine individuelle Selbsterhaltung der Erhaltung des übergeordneten, höheren Individuums opfert.

Zu den **Grundfunktionen des lebenden Protoplasmas** (der

lebenden Organisation) gehören (1) die Empfindungsfähigkeit, (2) die Anpassungsfähigkeit und (3) die Fähigkeit, Erfahrungen zu sammeln. Diese Grundfunktionen, die keines Bewußtseins bedürfen, also schon im Unbewußten und auf den niedersten Stufen des Lebens gegeben sind, dienen alle dem gleichen Ziel: die Fortdauer des Individuums und der Spezies trotz ständigem Wechsel der Umgebungseinflüsse zu sichern. Jeder Reiz und jede Reizantwort, jedes Einfahren von Reizbahnen und von Reizbeantwortungsbahnen hinterläßt Spuren (Engramme) in der lebenden Substanz (Organisation), und so besitzt die lebende Substanz (die lebende Organisation) ein Gedächtnis (Mneme *Semons*). Die Erfahrungen der phylogenetischen Vergangenheit vererben sich und die neu hinzukommenden der ontogenetischen Entwicklung hinterlassen Spuren. Für den Menschen und für die Menschheit als die höchstentwickelten Formen des Lebens gilt deshalb der Satz: „Die Geschichte der Menschheit ist ein letztes Stück des Lebens überhaupt" (*R. Ehrenberg*[1]).

Mikroorganismen existieren seit undenklichen Zeiten; man hat sie in ältesten Steinkohlenlagern nachgewiesen (*Mrugowski*). Schon die ersten pflanzlichen und tierischen Lebewesen (Protozoen) mußten sich deshalb mit Mikroorganismen auseinandersetzen, und diese Auseinandersetzung ist damit zu einer uralten Lebenserfahrung geworden. Wo mehrere oder gar viele Lebewesen nebeneinander existieren wollen oder müssen, ergeben sich vielerlei Möglichkeiten des Zusammenlebens. Innig sind die Wechselbeziehungen zwischen Pflanzen und Tieren, vielfältig auch die zwischen Tier und Tier. Wir wissen, daß diese Wechselbeziehungen auf einem zum Teil komplizierten Spiel zwischen dem Chemismus der beiden Partner beruhen und daß es nicht eigentlich die Organismen selber sind, welche die Art des Zusammenlebens bedingen, sondern die von diesen erzeugten bzw. benötigten Stoffe. Für unsere Betrachtung dürfte es aber genügen, wenn wir sagen, daß diese Koexistenz verschiedener Lebewesen, grob gesprochen, in drei Grundformen sich abspielt: als ein sich nicht störendes, neutrales Nebeneinander (Neutrobiose, Kommensalismus, harmloses Schmarotzertum), oder als ein Füreinander (echte Symbiose, Eusymbiose), oder als ein Gegeneinander (Antibiose, Dyssymbiose, Parasitismus). Sofern ein Füreinanderleben (echte Symbiose) oder ein gleichgültiges Nebeneinanderleben (Neutrobiose) nicht möglich ist, bleibt nur ein feindliches Gegeneinanderleben (Antibiose) mit dem Ziel der eigenen Existenzsicherung durch Ausschaltung oder Vernichtung des Gegners. Gelingt dies nicht, dann kann die beiderseitige Existenz nur noch durch gegenseitige Anpassung gesichert werden, wobei die Anpassung bald mehr labiler Art (z. B. Halbwegsheilung mit der latenten Gefahr eines Rezidivs) oder mehr stabiler Art sein kann (z. B. Bazillenträgertum).

Es herrscht heute in klinischen Kreisen (2, 3) die Neigung, das **Verhältnis des Kranken zum Krankheitserreger** nicht mehr wie bisher unter dem Bild eines Kampfes aufzufassen, sondern unter dem harmloseren Bild einer Wirt-Gast-Beziehung mit dem beiderseitigen Ziel, durch gegenseitige Anpassung zu einem Gleichgewichtsverhältnis zu gelangen. Ich will hier nicht auf die Frage eingehen, ob eine solche Auffassung nicht den Widerstands- und Gesundungswillen des Kranken schwächt und Pessimismus und Resignation begünstigt. Aber es muß mit allem Nachdruck gesagt werden: Diese Auffassung übersieht den mit Leichen und Krüppeln übersäten Weg der Infektionsseuchen und die Tatsache, daß die Infektionskrankheiten und die Seuchen, wenn sie auch da und dort ihren bisher gewohnten Charakter geändert haben, in der langen Menschheitsgeschichte keineswegs durch natürliche Anpassung überwunden, sondern nur durch hygienische Maßnahmen und spezielle Kunstgriffe, z. B. durch Schutzimpfungen, gezähmt oder durch Therapeutika in ihrem Verlauf gemildert und modifiziert worden sind, und dies keineswegs endgültig. Anpassung, die immer dann sich entwickelt, wenn es keinem der beiden Antagonisten gelingt, den anderen zu überwinden, ist nicht das Ziel, sondern ein Mittel zum Ziel. Das Ziel ist und bleibt für beide, für den Kranken und den Krankheitserreger, die Sicherung der Existenz.

Bleiben wir also beim Bild eines Kampfes zwischen dem Infektionserreger und seinem Opfer, so ist die Mikrobie wegen ihrer Kleinheit schon gegenüber einem Protozoon und in noch höherem und wachsendem Grade gegenüber dem viele Milliarden Zellen umfassenden und hochorganisierten Zellenstaat der Metazoen im Nachteil. Die Mikrobie hat aber den Protozoen und Metazoen gegenüber den großen Vorteil einer viel rascheren Vermehrungsgeschwindigkeit. So verdoppelt sich z. B. die Zahl der Choleravibrionen unter günstigsten Bedingungen in 20 Minuten. Nehmen wir 30 Minuten als Verdopplungsgeschwindigkeit an, so entspricht dies einer 1000fachen Vermehrung in fünf Stunden und einer 1 000 000fachen Vermehrung in zehn Stunden (*Buchner*[4]). Demgegenüber verdoppelt sich z. B. die Zahl der Trypanosomen unter günstigen Bedingungen nur alle sieben Stunden (*Doerr und Berger*[5]). Ich habe deswegen schon vor langer Zeit und wiederholt ausgeführt, daß die aktuelle Gefahr der Mikroorganismen, auch der pathogenen, weniger in ihrer Existenz an sich als vielmehr in ihrer Potenz zu rascher und gewaltiger Vermehrung besteht. Zur Beseitigung der aktuellen Gefahr der Mikrobien genüge deshalb die Hemmung ihrer Vermehrung, die Inhibition (*Dold*[6]). Da die Reproduktion die empfindlichste Lebensfunktion ist, läßt sie sich leicht durch die verschiedensten Mittel stören und hemmen. Die Inhibition ist der erste Schritt der Mikrobienabwehr. Der zweite Schritt ist die Mortifikation, der dritte Schritt die Destruktion der Mikroorganismen. Man sieht es einer Mikrobie nicht an, ob sie lebt oder tot ist; erst die Destruktion beweist ihren Tod. Der in drei Stufen — Inhibition, Mortifikation, Destruktion — sich abspielende Prozeß der Mikrobienabwehr kann, muß aber nicht jedesmal bis zum Ende ablaufen. Häufig bleibt er auf der ersten Stufe, der Inhibition, stehen, und wahrscheinlich ist die Inhibition die in der Natur am häufigsten realisierte Form der Mikrobienabwehr und ein wichtiger Faktor der natürlichen Immunität (der Resistenz).

Bei unseren Studien über die natürliche Immunität gegenüber Diphtherie (*Dold und Weigmann* 1931/32[7]), bei denen wir die inhibierende und modifizierende Wirkung des Speichels gegenüber Diphtheriebakterien feststellten, haben wir m. W. zum erstenmal auf die Bedeutung dieser Speichelwirkung für die natürliche Immunität gegenüber Diphtherie hingewiesen und damit auch zum erstenmal ein körpereigenes „Antibiotikum", wie man heute sagen würde, gefunden. Ich habe Stoffe dieser Wirkung zusammenfassend **„Inhibine"** genannt und definiert als „in und auf dem Körper von Mensch, Tier und Pflanze vorkommende körpereigene Stoffe oder Faktoren, welche die Vermehrung niederer Organismen, insbesondere die von Mikrobien, hemmen, ohne sie abzutöten oder aufzulösen (*Dold*[8]).

In den folgenden Jahren wurden solche Inhibine (körpereigene „Antibiotika" [9, 10, 11, 12, 13, 14]) von mir und meinen Mitarbeitern *Lächele, Du Dscheng Hsing, Ignatius, Dziao, Wizemann, Kleinen, Knapp* in den Sekreten aller mit der keimhaltigen Außenwelt dauernd in Berührung kommenden Schleimhäute von Mensch und Tier sowie in Pflanzen nachgewiesen. Unser Studium der 21 gebräuchlichsten Gewürze ergab bei neun antibakterielle Eigenschaften, u. a. nach dem Wirkungsgrad geordnet in folgender Reihenfolge: Knoblauch, Zwiebel, Nelken, Senf, Rettich, Meerrettich, Majoran, Salbei und Paprika. Es konnte ein deutlicher Zusammenhang zwischen der Familienzugehörigkeit der Gewürze und der antibakteriellen Wirkung festgestellt werden. Unter den Vertretern der Liliazeae fanden wir die stärksten Wirkungen. Dann folgten, dem Wirkungsgrad nach geordnet, die Vertreter der Umbelliferen, Boraginazeae, Piperazeae und Kompositae. In Bestätigung früherer Beobachtungen von *Böker* (15), *Lehmann* (16), *Kolle, Laubenheimer und Vollmar* (17) fanden auch wir die Träger von schwefelhaltigen ätherischen Ölen, vor allem von Senfölen, am wirksamsten. Gewürze, die Gerbstoffe enthielten, waren ebenfalls antibakteriell wirksam. Hierher gehört auch das von uns besonders eingehend studierte antibakterielle Vermögen des Naturhonigs mit seinem hohen Gehalt an aromatischen Stoffen. *A. I. Virtanen* (18) *und Mitarbeiter* haben in den letzten Jahren ihre Aufmerksamkeit auf solche Substanzen in unseren Nähr- und Futterpflanzen ge-

richtet, die eine Resistenz der Pflanzen gegen Infektionskrankheiten hervorrufen, und in allen untersuchten Pflanzen antibakterielle Substanzen gefunden, sie isoliert und ihre chemische Struktur ermittelt. Es ist anzunehmen, daß die Ernährung mit solchen Pflanzen auch bei Tier und Mensch die Bildung körpereigener „Antibiotika" (Antimikrobiotika, Inhibine) erleichtert und so die natürliche Resistenz gegen Infektionskrankheiten fördert.

Da die Mikroorganismen stets von außen in einen Körper eindringen, genügt es, wenn schon an den Oberflächen dieser Körper die Keimvermehrung gehemmt wird. Dies kann geschehen (1) durch Produktion von Stoffen, welche die Oberflächen überziehen und von den Mikrobien schwer oder gar nicht angreifbar sind (Kalk, Keratin, Sebum, Schleim, Speichel), oder (2) durch Produktion von antiseptisch, also inhibitorisch wirkenden Stoffen (schwefelhaltige Aminosäuren, Senföle, aromatische Säuren), und (3) durch die Konkurrenz der Fermentsysteme der Körperzellen mit den Fermentsystemen der Mikrobien und Atmung und Nahrung (Vitalinhibition). Wir konnten zeigen, daß jede Schädigung der vitalen Funktion lebender pflanzlicher und tierischer Zellen mit einer Abnahme ihrer Inhibitionskraft gegenüber Mikrobien einhergeht.

Sebum und Schleim widerstehen bekanntlich lange der Fäulnis, d. h. sie sind für die meisten Keime schwer angreifbar. Wie *ich mit Thyssen* (19) gezeigt habe, besitzt die steril gewonnene Vernix caseosa starke inhibitorische Eigenschaften. Der mit Geburtsschmiere überzogene Neugeborene wird so gegen die bakteriellen Gefahren seiner neuen keimreichen Umwelt geschützt. Die Resistenz des Schleims, der Muzine gegen Fäulnis, beruht nicht bloß auf dem „eigentümlichen physikalischen Verhalten des Schleims, der den Fäulnisbakterien das Eindringen erschwert" *(P. Giacosa* [20], *Fr. Müller* [21]) ist also nicht bloß mechanisch, sondern vielmehr biochemisch bedingt. Auf der Schwerangreifbarkeit der Muzine durch Mikroorganismen beruht das Inhibitionsvermögen des Schleims, und der Schleimüberzug unserer Schleimhäute ist eine antibakterielle Schutzeinrichtung. Schleimpfröpfe, z. B. der Schleimpfropf im Zervixkanal des Uterus, bilden nicht nur mechanische, sondern auch biochemische Hindernisse gegen das Eindringen und die Vermehrung von Mikrobien. Die Schleime (Muzine) sind wegen ihrer inhibitorischen Funktion die Gegenspieler des Duran-Reynalsschen Diffusionsfaktors, also jenes Stoffes, der die Infektiosität (Invasionskraft) der Mikrobien bedingt und der sich als eine Muzinase entpuppt hat.

Nach dem Versagen der Oberflächen-Inhibition, nach Durchbrechung des schützenden Integuments durch Mikroorganismen erfolgt bei den Pflanzen die weitere Infektabwehr vor allem durch etwa verfügbare antiseptische Stoffe (Inhibine, körpereigene „Antibiotika") und durch Vitalinhibition. In der Tierreihe kommt es dagegen zur Entwicklung komplizierterer Abwehrmechanismen. Die Auseinandersetzung zwischen Protozoen und Mikrobien spielt sich noch nach einem einfachen Verfahren ab: die Mikrobien werden einverleibt, gefressen und verdaut. Die berühmt gewordene Beobachtung von *E. Metschnikov* an durchsichtigen Wasserflöhen (Daphnia pulex), die mit Sproßpilzen infiziert waren; daß bei den genesenden Tierchen „Amöbozyten", ähnlich den Leukozyten, die Sproßpilze umflossen und verdauten, hat uns über eine grundsätzliche Eigenschaft der lebenden Zelle (Körperzelle), die Wehrkraft gegenüber Fremdzellen (z. B. Infektionserregern) und über die schon früh einsetzende Arbeitsteilung belehrt.

In der weiter aufsteigenden Tierreihe wird die wachsende Kompliziertheit der Organisation ausgeglichen durch die Ausbildung von Stoffaustausch- und Regulationssystemen (Blutgefäß-Nervensysteme mit dem Gehirn als Führungsorgan). Auf diese Weise wird auch hier eine Vereinheitlichung aller Organfunktionen und damit auch der Infektabwehr erreicht. So kann auch der Körper der höheren Tiere und des Menschen auf die Durchbrechung des schützenden Integuments durch Mikroorganismen einheitlich und als Ganzes antworten. Die nach Infekten sofort einsetzenden Abwehrvorgänge, Temperaturerhöhung, zelluläre und humorale Entzündungsreaktionen, vegetative Gesamtumschaltung u. a. mehr sind miteinander in Verbindung stehende Abwehrmaßnahmen des betroffenen Körpers und hauptsächlich bedingt durch die Mobilisierung des sogenannten „Kinetischen Systems" *(George W. Crile).*

In seinem im Jahre 1915 erschienenen Buch „The origin and nature of emotions" schreibt G. W. *Crile* (22) S. 174: „I propose to offer evidence, that there is in the body a system evolved primarily for the transformation of latent energy into motion and into heat. This system I propose to designate „The Kinetic System", und führt zur Begründung ungefähr folgendes aus: Während die Pflanzen an ihren Standort gebunden sind, ist Motorik für die Lebewesen der Tierwelt charakteristisch und lebensnotwendig. Im Kampf ums Dasein, zur Sicherung unserer Existenz spielte in den Jahrmillionen unserer phylogenetischen Vergangenheit die Motorik eine entscheidende Rolle. Sie war nötig (1) zur Nahrungssuche, (2) für die Fortpflanzung, (3) als Anpassungsreaktion zum Kampf mit Feinden, zur Verfolgung und zur Flucht, wobei — wie wir später sehen werden — kein wesentlicher Unterschied sich ergab zwischen den die Existenz bedrohenden äußeren sichtbaren und den inneren unsichtbaren Feinden (den Infektionserregern). Bewegungen sind aber nicht nur das Werk der Muskeln, sondern des ganzen sog. „kinetischen Systems", an dem zwar mehr oder weniger alle Organe des Körpers, hauptsächlich aber das Gehirn, die Schilddrüse, die Nebennieren, die Leber und die Muskeln beteiligt sind, mit Organfunktionen, die in Wechselbeziehungen miteinander stehen. Bei jeder Bewegung tritt deshalb das ganze kinetische System in Aktion. Es werden gewisse Stoffe in vermehrter Menge gebildet, die bei Ausführung der Bewegung konsumiert werden, nämlich Nissl'sche Granula, Schilddrüsensubstanz, Adrenalin, Glykogen und Blutzucker. Dem kinetischen System sind Gemütsbewegungen zugeordnet. Dies gilt besonders für Gemütsbewegungen, die mit Kampf, Verfolgung, Flucht gekoppelt sind, wie Zorn, Wut, Angst, Ekel u. a. Solche Gemütsbewegungen sind Vorbereiter und Anlasser kinetischer Aktionen, die allerdings nicht zur muskulären Ausführung, also nicht zum Endablauf kommen. Da schon Gemütsbewegungen das kinetische System in Gang setzen, kommt es zur Produktion der Kinese auslösenden Stoffe, die — unverbraucht, wie dies im Gefolge der Domestikation und dem damit zusammenhängenden Verzicht auf muskulären Kampf, auf Verfolgung oder Flucht bei Streitigkeiten in zunehmendem Maße der Fall ist — auf die Dauer körperliche Schäden hervorrufen können. Nach *Connell, Cooper und Redfearn* (24) haben emotionelle Belastungen nicht gleichartige Wirkungen auf die Nebennierenrinde wie körperliche.

Auch bei der Auseinandersetzung mit in den Körper eingedrungenen unsichtbaren inneren Feinden, mit Mikroorganismen und deren Giften tritt das kinetische System in Aktion. „In the case of dangerous assaults by visible or invisible enemies the brain, through the nerves and all parts of the motor mechanism, meets the attack by attempt of adaptation", heißt es auf S. 158 des oben erwähnten Buches. *G. W. Crile* und seine Mitarbeiter *J. B. Austin, F. W. Hitchings, H. G. Sloan und M. L. Menten* haben auch diesbezügliche zahlreiche Experimente angestellt und fanden bei allen Infektionen, besonders bei länger dauernden pyaemischen Prozessen, bei Septikaemien, beim Typhus abdominalis, aber auch bei bakteriellen Intoxikationen (z. B. Diphtherie, Tetanus) deutliche histologische Veränderungen in der Großhirnrinde und im Kleinhirn: die Gehirnzellen wurden hypochromatisch, Kerne und Kernkörperchen wurden unsichtbar. Im Kleinhirn von an Typhus abdominalis Verstorbenen waren von den Purkinje'schen Zellen nur noch Schatten vorhanden, z.T. waren sie ganz unsichtbar geworden. Diphtherietoxin und andere Toxine (Streptokokken-Gono-Koli-Tetanus-Toxine) bewirkten als Ausdruck der Erschöpfung allgemeine Hypochromasie der Gehirnzellen, Schwund des Zytoplasmas und Vakuolisierung der Zellen. Alle diese histologisch nachweisbaren Erscheinungen der Erschöpfung (eines „Stress") konnten durch ausreichenden Schlaf wieder rückgängig gemacht werden.

Wenn man in dieser Publikation von *George W. Crile* aus dem Jahre 1915 (!) S. 220 liest: „Identical physical and functional changes in the organs of the kinetic system may result from intense continued stimulation from any of the following causes: excessive physical labor, athletic exercise, worry or anxiety, intestinal autointoxication, chronic infections, such as oral sepsis, tonsillitis and adenoids, chronic appendicitis, chronic cholecystitis, colitis and skin infections, the excessive intake of protein food (foreign protein reaction) emotional strain, pregnancy, stress of business or professional life—all of which are known to be activators of the kinetic system", dann sieht man, daß die Grundgedanken der Selye'schen Lehre vom „Stress" und vom „General Adaptation Syndrom", von der Schutzfunktion der Nebennierenrinde und der übergeordneten Hypophyse und ihrem schließlichen Versagen infolge Erschöpfung schon im Jahre 1915 von *George W. Crile* ausgesprochen worden sind, eine Feststellung, durch die selbstverständlich die Verdienste *Selye's und seiner Mitarbeiter* um die

weitere Erforschung dieser Zusammenhänge durch detaillierte biochemische Analyse und Isolierung der Wirkstoffe in keiner Weise geschmälert werden.

Hier interessiert nur die Feststellung, daß auch bei der Abwehr der in den Körper eingedrungenen inneren Feinde, der Krankheitserreger, wie bei der Abwehr äußerer Feinde durch Kampf oder Verfolgung oder Flucht, das kinetische System in Aktion tritt und seit den Jahrmillionen unserer phylogenetischen Vergangenheit in Aktion getreten ist, ohne daß es zu muskulären Aktionen kommt. Emotionen und Infektabwehr verhalten sich in dieser Hinsicht ähnlich.

Da die Geschichte der höheren Tiere und die des Menschen das letzte Stück der Geschichte des Lebens überhaupt ist, so versteht sich, daß bei den höheren Tieren und besonders beim Menschen alle Eigenschaften, die im Verlauf der phylogenetischen Geschichte als Anpassungs- und Verteidigungserfolge erworben worden sind, bei der Infektabwehr in Aktion treten, nämlich:

A. Die potentiell jeder lebenden Zelle zukommende Eigenschaft der **Wehrfähigkeit** zur Sicherung ihrer Existenz gegenüber Fremdzellen und Fremdproteinen. Bei den Metazoen ist diese Fähigkeit teils verkümmert, teils spezialistisch gesteigert. Die Infektabwehr erfolgt in drei Stufen: Inhibition (Keimvermehrungshemmung) — Mortifikation — Destruktion. Die Inhibition kommt besonders an den mit der Außenwelt in Berührung stehenden Oberflächen und ihren Sekreten zur Geltung. Inhibition durch körpereigene, homogenetische „Antibiotika" (Inhibine) ist ein grundlegender Faktor der natürlichen Immunität.

B. Nach Durchbrechung des schützenden Integuments infolge Versagens der Oberflächen-Inhibition und weiterem Versagen der örtlichen Vital-Inhibition reagiert der angegriffene Körper sofort als Ganzes. Es kommt je nach dem Grade der Bedrohung der Existenz zu einer partiellen bis totalen **Mobilisierung des „Kinetischen Systems"**, ohne daß die Kinese bis zu muskulären Aktionen abläuft. Im kinetischen System sind Funktionen des Gehirns, der Schilddrüse, der Nebennieren, der Leber und Muskulatur zum Zwecke der Umwandlung von potentieller Energie in kinetische, d. h. in Wärme und Arbeit zusammengefaßt. Als Folgen der Aktivierung des kinetischen Systems treten die bekannten nach Infekten einsetzenden Reaktionen, Temperaturerhöhung, zelluläre und humorale Entzündungsvorgänge, vegetative Umschaltung usw. auf. Daß die Phagozytose unter dem Einfluß des hypophysealen und adrenokortikalen Systems steht, ist vor wenigen Jahren von *Paola S. Timiras* (23) gezeigt worden.

C. Als langsamer sich entwickelnde Anpassungs- und Verteidigungsantwort des von Mikrobien angegriffenen Körpers kommt es zur Ausbildung der verschiedenen teils an Gewebszellen fixierten teils im Blut zirkulierenden **spezifischen Antikörper** und durch sie zu den vielgestaltigen Erscheinungen der Allergie und Immunität.

Schrifttum: 1. Ehrenberg, R.: Theoretische Biologie, Verlag Julius Springer (1923), S. 367. — 2. Höring, F. O.: Klinische Infektionslehre, Berlin, Verlag Julius Springer (1938), S. 3. — 3. Lauda, E.: Lehrbuch der Inneren Medizin, II. Bd., Springer Verlag (1951), S. 416. — 4. Buchner, H.: Zbl. Bakt., 2 (1886), S. 1. — 5. Doerr, R. u. Berger: Z. Hyg. Infekt.-Kr., 95, S. 319. — 6. Dold, H.: Z. Hyg., 116 (1934), S. 146, 158; Biologe (1934), S. 233. — 7. Dold, H. u. Weigmann: Med. Ges. Kiel, 20. 1. 1933 u. Z. Hyg. Infekt.-Kr., 116 (1934), S. 146. — 8. Dold, H.: Zbl. Bakt. I. Abt. Orig., 135 (1935), Beih. — 9. Dold, H., Lächele u. Du Dscheng Hsing: Z. Hyg. Infekt.-Kr., 118 (1936), S. 369. — 10. Ignatius, A.: Z. Hyg. Infekt.-Kr., 118 (1936), H. 4. — 11. Dold, H.: Z. Hyg. Infekt.-Kr., 124 (1942), S. 519. — 12. Dold, H., Wizemann u. Kleinen: Z. Hyg. Infekt.-Kr., 119 (1937), S. 34. — Dold, H., Du u. Dziao: Z. Hyg. Infekt.-Kr., 120 (1937), S. 155. — 14. Dold, H. u. Knapp: Z. Hyg. Infekt.-Kr.,128 (1948), S. 696. — 15. Böker, E.: Z. Hyg. Infekt.-Kr., 121 (1938), S. 166. — 16. Lehmann: Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Path., 147 (1930), S. 245. — 17. Kolle, W., Laubenheimer u. Vollmar: Wiss. Woche Frankf., 3, 1 (1938). — 18. Virtanen, A. I.: Das Vorkommen und die Bedeutung anitbiotischer Substanzen in unseren Kulturpflanzen. Intern. Kongr. f. Ernährungsw. Mainz (1958). — 19. Dold, H. u. Thyssen: Z. Geburtsh. Frauenh. (1952), 4, S. 368. — 20. Giacosa, P.: Z. physiol. Chemie, 7 (1882), S. 46. — 21. Müller, Fr.: Z. Biol., 42 (1901), S. 468. — 22. Crile, G. W.: The origin and nature of the emotions. W. B. Saunders, Philadelphia and London (1915). — 23. Timiras, P. S.: Phagocytosis and hypophysis-adrenocortical system. Acta Endocrinologica suppl., 11 (1953). — 24. Connell, A. M., Cooper a. Redfearn: Acta Endocr., 27 (1958), S. 179.

Anschr. d. Verf.: Prof. Dr. med. Hermann Dold, Hygiene-Institut, Freiburg/Br. Hebelstraße 42.

DK 616 - 022.1 - 056

Aus der II. Med. (Infektions-)Abt. des Städt. Rudolf-Virchow-Krankenhauses, Berlin (Chefarzt: Prof. Dr. med. *F. O. Höring)*

Immunität bei Viruskrankheiten

von F. O. HÖRING

Zusammenfassung: Nach Besprechung der Bedenken gegen die Deutung latenter Virusinfektionen als „Symbiose", die sich schon aus den üblichen Definitionen der Begriffe „Immunität" und „Virus" ergeben, wird die große Frequenz latenter Virusinfektionen, die zu Immunität führen, hervorgehoben. Es kommt dabei mindestens in einigen Sonderfällen — ähnlich dem latenten Tuberkulose-Herd — zu einer echten Dauersymbiose, die mit Immunität einhergeht, also der sog. Infektions-Immunität. Die Erforschung der Typenspezifität der Immunität bei Virusinfektionen hat dem alten klinischen Immunitäts-Begriff manche Einengung, damit aber auch Präzisierung gebracht, die uns auch die eingeschränkte Schutzwirkung von Virusimpfstoffen verständlich macht, die inaktiv, also „nicht lebend" angewandt werden. Das latente „Leben" der Viren im Zellinnern, dessen Erforschung erst mit moderner Technik möglich wurde, düfte in absehbarer Zukunft manche Aufhellung des Wesens der Immunität bringen, die gerade auch bei Virusinfektionen enge Beziehungen zur Infektions-Imunität hat, wie sie uns von subakut und chronisch verlaufenden bakteriellen und protozoischen Infektionen her bekannt ist und wie sie in vergleichender Form auch in den intrazellularen Symbiosen bei Insekten existiert.

Summary: After discussing objections against the explanation of latent virus infections as "symbiosis" — being based on the usual definitions of "immunity" and "virus" — the author refers to the high incidence of latent virus infections which result in immunity. At least a few special cases — as in the latent tuberculous lesion — lead to a genuine permanent symbiosis which is accompanied by immunity, i.e. the so-called immunity against infections. Investigations of the specificity of types of immunity in cases of virus infections resulted on the one hand in a certain limitation of the old clinical term of immunity but on the other hand also in a more accurate definition. This explains the limited protective action of virus-vaccines which are applied in an inactive state, i.e. "non-living state." The latent life of viruses in the interior of cells — its research was possible only by modern technique — will probably throw some light on the problem of immunity. This immunity shows also in cases of virus infections close relations to infection-immunity, as was noted in subacute and chronic bacterial and protozoal infections, and as it exists also in a comparative form in the intracellular symbioses of insects.

Résumé. Après avoir parlé de nos réserves au sujet de l'interprétation d'infections à virus latentes comme de «Symbioses» qui résulteraient déjà des définitions habituelles des concepts d'«immunité» et de «virus», on souligne la grande fréquence des infections à virus qui mènent à l'immunité. Au moins dans quelques cas exceptionnels — comparables au foyer latent de tuberculose —, on voit donc une véritable symbiose durable qui comporte une immunité, celle qu'on peut appeler l'immunité à l'infection. La recherche de la spécificité des types d'immunité dans des infections à virus a maintes fois restreint, mais en même temps précisé le vieux concept clinique d'immunité. Cela nous rend compréhensible l'action protectrice restreinte de vaccins à virus à base de produits inactivés, donc «non vivants». La «vie» latente intracellulaire des virus, dont l'investigation a été seulement possible grâce aux techniques récentes, devrait, dans un avenir rapproché, nous fournir des clartés sur la nature de l'immunité. Celle-ci précisément aussi dans les infections à virus a d'étroites relations avec l'immunité à l'infection telle qu'elle nous est connue dans les infections bactériennes et protozoïques à évolution subaiguë et chronique et telle qu'elle existe sous une forme analogue aussi dans les symbioses intracellulaires chez les insectes.

Immunität ist definitionsgemäß die erworbene Fähigkeit, trotz Infektion mit einem Erreger nicht krank zu werden. Infektionserreger sind nach der klassischen Infektionslehre Kleinlebewesen (Mikroben), Immunität also eine erworbene Anpassung an solche. Mit der schon oft diskutierten Frage, ob die Erreger von Virusnatur, besonders die kleinsten unter ihnen, noch als Lebewesen selbständiger Art angesehen werden können, hängt es zusammen, daß wir heute auch den Immunitätsbegriff mindestens nicht mehr unbedenklich nur als Anpassung an die b e l e b t e Umwelt auffassen dürfen. — Man hat freilich schon lange von einer antitoxischen Immunität gesprochen, unter Toxinen dabei aber nur antikörperbildende Substanzen verstanden, die von krankheitserregenden Lebewesen (Tieren oder Pflanzen) stammten, so daß man diese Form der Immunität immer noch als Anpassung an die belebte Umwelt verstehen durfte.

Dieselben Bedenken entstehen angesichts der fraglich gewordenen Eigenschaft der kleinsten **Viren** als Lebewesen auch bei dem Gebrauch der Begriffe Parasiten, Kommensalen, Symbionten. Sie entstanden um so mehr, als man lange Zeit die Existenz von symbiontischen Viren bestritt — und das wiederum definitionsgemäß: Denn da Viren nur als krankheitserregende Kleinstlebewesen (ultravisibel, ultrafiltrabel) zu definieren waren, konnte es keine symbiontischen geben. Aber ebenso wie man die Ultravisibilität und -filtrabilität als Definitionsmerkmale hat fallen lassen können, so muß heute zugegeben werden, daß die Befähigung, krank zu machen, keine unabdingbare Eigenschaft der Viren ist und Agentien ihrer Art in großer Zahl existieren und auch in gesunden Wirtsorganismen gefunden werden, wenn ihre Entdeckung auch gewöhnlich erst durch die Auffindung irgendwelcher krankmachender Fähigkeiten, sei's bei höheren Wirten, sei es auch nur in der Gewebskultur, möglich wird.

In welch großer Häufigkeit ein höherer Wirtsorganismus aber mit Viren infiziert und von ihnen immunisiert wird, ganz ohne daß es zu Krankheitserscheinungen kommt, davon haben wir erst durch die moderne Virologie, die als Hilfsmethode weitesten Gebrauch von der Serologie macht, eine richtige Vorstellung bekommen. Waren wir uns auch schon früher bewußt, daß der Mensch in seiner Jugend sich gegen eine ganz stattliche Zahl von Viren durch manifeste Erkrankung zu immunisieren pflegt (so etwa gegen Masern, Röteln, Windpocken, Kuhpocken — artefiziell! —, Mumps), so ist das nach heutiger Kenntnis nur ein kleiner Bruchteil davon, was durchschnittlich an **Virusimmunitäten** vom einzelnen erworben wird: Der Erwachsene ist zumeist immun gegen die drei Typen der Poliomyelitis, gegen mindestens sechs Coxsackie-, vier ECHO-, ca. ein halbes Dutzend Adeno-Virustypen, ferner gegen eine ganze Anzahl von Influenza-Virustypen usw. Sicher ist damit zu rechnen, daß durchschnittlich im Laufe der ersten Lebensabschnitte des in seiner mitmenschlichen (sozialen) Umgebung lebenden Bürgers der Mensch gegen mehrere Dutzend Viren immun geworden ist, und das in der überwiegenden Zahl der Fälle durch „stumme Feiung", also latent. Inwieweit diese Latenz echt ist, sich nicht vielleicht hinter einem harmlos verlaufenden akuten Infekt, deren jeder Mensch ja viele durchmacht, „abortive" Erkrankungen (mit Immunisierung) verstecken, ist vorläufig schwer zu sagen. An der Möglichkeit echter, latenter Immunisierung ist aber nicht zu zweifeln. Und es hat jedenfalls den Anschein, als ob die ohne ernstere Erkrankung erworbene Immunität zahlenmäßig viel häufiger ist als diejenige mit einer solchen.

Das aber wiederum würde bedeuten, daß bei den **Virusinfektionen** die **Symbiose** viel häufiger ist als der Parasitismus, daß die manifeste Erkrankung also eigentlich nur ein Sonderfall ist unter den viel häufigeren der latenten Infektion. Dabei gibt es freilich Virusarten wie das Masernvirus, bei denen es in ihrem Spezialfall umgekehrt ist, die Manifestation nämlich die Regel und die Latenz die Ausnahme. Daß aber „Symbiose" in diesem Sinn etwas sehr weit Verbreitetes sein muß, ergibt sich ohne weiteres aus den gemachten Darlegungen.

Als Einwand gegen die Anwendung des Symbiose-Begriffs auf die latente Immunität liegt natürlich nahe, daß es sich ja dabei nur um ein kurzfristiges Eindringen des Virus handle, das eben durch den Immunitäts-Erwerb schnell beseitigt werde. Daß dem aber mindestens nicht immer so ist und sich ein einmal eingedrungenes Virus „latent", über sehr lange Zeit hin, ja lebenslang, im Körper aufhalten kann, das wissen wir heute von einem Spezialfall ganz sicher, dem Herpes-Virus. Es dringt gewöhnlich in früher Kindheit ein, macht dabei sehr häufig als Erstmanifestation eine Stomatitis, wird dann latent bei stets nachweisbaren Antikörpern und manifestiert sich nur gelegentlich in Form des Lippenherpes bei „zufälligen" Anlässen (Sonnenbrand, Pneumonie usw.). Hier liegt also eine latente Dauerinfektion vor, die als wirkliche Symbiose bezeichnet werden darf, wenn man dazu in Rechnung stellt, daß der Herpetiker einen „Vorteil" darin hat, daß ihm von außen neu eindringendes Herpes-Virus nichts mehr anhaben kann, obwohl Nicht-Herpetiker dadurch erheblich gefährdet werden können, wenn es bei ihnen etwa zur Herpes-Enzephalitis kommt. Es ist dies durchaus vergleichbar den Verhältnissen etwa bei der Tuberkulose, wo auch der vorhandene latente Herd (verkalkter Lymphknoten), der noch lebende Tuberkelbakterien enthält, seinen Träger vor größerem Schaden durch neue Infektion schützt, wo also auch die manifeste Krankheit die Ausnahme, die latente Infektion dagegen die zahlenmäßig weit überwiegende Regel darstellt. Das Tuberkelbakterium ist also statistisch genommen ebenso wie das Herpes-Virus viel häufiger ein harmloser und nützlicher Symbiont und nur in der Minderzahl der Fälle der gefährliche Parasit. Seine pathogene Potenz macht es freilich zum typischen parasitischen Krankheitserreger, während wir unter den Viren sehr viele Typen haben, die auch im Falle einer Manifestation fast nie wirklich gefährlich oder gar letal werden.

Die grundlegende Wandlung unserer Vorstellungen über die Immunität wird also vor allem daran deutlich, daß dieser Begriff ursprünglich den Erwerb eines Schutzes vor Zweit- oder Wiedererkrankung durch eine manifeste Ersterkrankung beinhaltete, wir heute aber im Wissen um die große Bedeutung latenter Infektionen eine manifeste Ersterkrankung keineswegs mehr als conditio sine qua non für die erworbene Immunität ansehen können, sondern eigentlich als die Ausnahme bezeichnen müssen.

Damit hat auch die alte Fragestellung, ob eine überstandene Infektionskrankheit Immunität hinterläßt oder nicht, mindestens in vielen Fällen ihren eigentlichen Sinn eingebüßt: Grippe oder Poliomyelitis hinterlassen wohl eine typenspezifische Immunität, aber diese kann nicht vor Wiedererkrankung mit einem anderen Typ sicher schützen, obwohl übergreifende Schutzwirkungen vom einen zum anderen Typ vorkommen. Eine „gruppenspezifische" Immunität ist aber weder serologisch noch klinisch zuverlässig, sondern ein fast völlig unberechenbarer Tatbestand. Bei der Poliomyelitis scheint sich die Zahl der Typen glücklicherweise auf drei zu beschränken (mindestens derzeit!), bei der Grippe aber müssen wir laufend mit neuen Typen rechnen. Diese Typenspezifitäten der Erreger sind bekanntlich für jede Schutzimpfung eine große Schwierigkeit, die man bei der Poliomyelitis dadurch überwunden hat, daß der Impfstoff alle drei Typen enthält, bei der Grippe aber dazu zwingt, die Impfstoffe laufend der Virusfortentwicklung anzupassen.

Von der jetzt erst in ihrer natürlichen Bedeutung voll erfaßbaren Möglichkeit, Immunität ohne manifeste Erkrankung zu erwerben, hat man in solchen **Schutzimpfungen** schon lange Gebrauch gemacht. Jede Schutzimpfung erstrebt ja eine latente Immunisierung. Aber die Impfungen mit inaktivierten Impfstoffen haben bisher immer nur weit schwächeren Schutz zu verleihen vermocht als eine echte manifeste Infektion mit lebendem Erreger. Sie reproduzieren eben nur einen Teilvorgang der natürlichen latenten Immunisierung, die mit einer mehr oder weniger starken Vermehrung des eingedrungenen Erregers im Wirt einhergeht. Dafür hat aber *Jenner* schon vor

160 Jahren die Gruppenspezifität einer Virusgruppe der Menschheit nutzbar gemacht und mit einem lebenden aktiven Impfstoff und manifester — aber leichter Krankheit die Kuhpocken als Vorbeugung gegen die Menschenpocken anzuwenden gelehrt. Merkwürdigerweise ist es auch der modernen Virologie noch in keinem Falle wieder gelungen, ein Impfverfahren auf gleicher theoretischer Grundlage für irgendeine andere Viruskrankheit zu entwickeln.

Aber kehren wir noch einmal zurück zu der Frage, ob man Erreger, die eine latente Infektion und damit Immunität machen, als Symbionten bezeichnen kann oder nicht. Wir sahen, daß man trotz prinzipieller Gleichheit der Verhältnisse bei Herpes-Virus und Tuberkel-Bakterien diese doch wohl nicht zu den Symbionten zählen wird. Im Gegensatz zum Herpes-Virus können wir es ja am latenten Herd mikroskopisch nachweisen und ist auch dieser Herd stets ein Gegenstand der pathologischen Anatomie. Das ist beim Herpes-Virus nicht der Fall. Und doch haben beide ein Weiteres gemeinsam: beide halten sich im Zustand der Latenz intrazellulär auf. Der latente tuberkulöse Herd enthält Bakterien, wie wir heute sicher wissen, auch stets nur innerhalb von makrophagen Zellen. Latenz ist also bei allen Infektionen etwas, das sich nur im Zellinnern und nie im Interstitium des Gewebes abspielt. Das gilt auch für alle anderen bakteriellen (Typhus, Brucellose usw.) und auch die protozoischen (Malaria!) Infektionen, die mit langer Latenz einhergehen. Sollte vielleicht die Häufigkeit der Latenz bei Virusinfektionen damit zu tun haben, daß diese sich ja auch immer im wesentlichen intrazellulär abspielen? Und sollten uns vielleicht diese ganzen latenten Infektionsprozesse bisher deshalb so weitgehend entgangen sein, weil wir methodisch noch nicht weit genug waren, um die **pathologische Anatomie des Zellinnern** zu durchschauen, wozu gerade jetzt erst in den letzten Jahren die Grundlagen geschaffen werden? Diese Fragen zu bejahen, liegt um so näher, als man ja aus der Genetik, der Lehre von den Genen, weiß, wie nahe sich morphologisch und chemisch Viren und Gene stehen. Das Tuberkel-Bakterium kann im Protoplasma des Makrophagen zur Ruhe kommen, sich bei dessen Zellteilung in seine Tochterzellen begeben und mit diesen in friedlicher, jahre- und jahrzehntelanger Symbiose erhalten und dabei auch selbst wieder intrazellular vermehren. Wie viel leichter muß das einem Erreger von der Größe des Herpes-Virus fallen, das zudem nicht im Plasma, sondern im Zellkern lebt und dazu in Struktur und chemischer Zusammensetzung dessen Bestandteilen nahe verwandt ist! Und wenn das dem Herpes-Virus auch nur in labiler Form — ähnlich dem Tuberkel-Bakterium — gelingt, so daß es bei akzidentellen Anlässen doch wieder (auf der Lippe) manifest wird, so wäre es mindestens vorstellbar, daß es andere Viren gibt, die sich nicht nur zu einer solchen labilen Latenz in den Zellkern einbetten, sondern in einer sehr stabilen, auf Dauer latenten. Und wenn sie dies tun, dann mögen sie von hier aus leicht in der Lage sein, neu eindringendem gleichem Virus keine Angriffsmöglichkeit mehr zu lassen, dem Wirt also eine Immunität — und zwar in Form einer echten Infektionsimmunität — zu verleihen. Diese Frage stellt sich heute der in Entwicklung begriffenen Zellmorphologie ebenso wie der Immunitätslehre, die damit mehr und mehr zu einer Lehre von den intrazellulären Symbiosen würde — die wir ja aus anderen Bereichen der Biologie, etwa den von *P. Buchner* erforschten bakteriellen Symbiosen der Arthropoden und Insekten her bereits recht gut kennengelernt haben (vgl. Tagung der Dtsch. Ges. f. inn. Med., Wiesbaden 1957).

Anschr. d. Verf.: Prof. Dr. med. F. O. Höring, Berlin N 65, Rudolf-Virchow-Krankenhaus.

DK 616.988 : 576.8 - 097.3

Aus der Universitäts-Augenklinik München (Direktor: Prof. Dr. med. W. *Rohrschneider*)

Ätiologische Diagnostik umschriebener Entzündungsprozesse durch vergleichende serologische Untersuchungen

von H. REMKY

Zusammenfassung: Bezieht man die Titerhöhe eines (der γ-Globulinfraktion angehörenden) Antikörpers nicht auf den Gesamteiweißgehalt, sondern auf den γ-Globulinspiegel der untersuchten Körperflüssigkeit, so erhält man ein relatives Maß der Antikörperaktivität, welche nicht nur im Serum, sondern auch jenseits einer Blut/Körperflüssigkeitsschranke (z. B. Blut/Kammerwasserschranke) ermittelt werden kann. Übertrifft die Antikörperaktivität einer Körperflüssigkeit (z. B. Kammerwasser) diejenige des Serums, so liegt lokale Antikörperproduktion und damit Spezifität der Entzündung (Uveitis) vor *(Goldmann und Witmer)*. Diese Richtlinien einer „ätiologischen Serodiagnostik" haben sich im Bereich des Auges bei Tuberkulose, Toxoplasmose, Lues, Leptospirose und Brucellose als gültig erwiesen; bei Streptokokkeninfektionen und bei Toxoplasmose konnten dagegen Kammerwasser- und Liquorbefunde erhoben werden, welche auf lokalen Verbrauch von Serumantikörpern deuten. — Die Möglichkeit einer Ausdehnung der ätiologischen Serodiagnostik auf andere Schrankensysteme wird diskutiert.

Summary: If the titre level of antibody (belonging to the γ-globulin fraction) is put not into relation to the total protein, but to the γ-globulin level of the body fluid examined, one can obtain a relative measure of the antibody activity which can be assessed not only in serum but also outside a blood-body-fluid barrier (e. g. blood-aqueous humour barrier). In cases where the antibody activity of a body fluid (e. g. aqueous humour) surpasses that of the serum, local production of antibodies and therefore specifity of the inflammation (uveitis) are evident *(Goldmann and Witmer)*. These characteristics of an "aetiological sero-diagnosis" have proved their validity in the diagnosis of diseases of the eye, such as tuberculosis, toxoplasmosis, syphilis, leptospirosis, and brucellosis. In cases of streptococcal infections and toxoplasmosis, however, examinations of aqueous humour and spinal fluid indicated a local consumption of serum antibodies. — The potential extension of this aethiological sero-diagnostic method to other barrier systems is discussed.

Résumé: Si on ne met pas le taux d'un anticorps (appartenant à la fraction γ des globulines) en rapport avec les protides totales, mais avec le taux de γ-globuline d'un liquide organique, on obtient un chiffre relatif de l'activité des anticorps, qui ne peut pas seulement être dosée dans le sérum, mais aussi au delà d'une barrière sanguine (p. ex. barrière sang/humeur aqueuse de l'oeil). Lorsque l'activité des anticorps d'un liquide organique (p. ex. l'humeur aqueuse) dépasse celle du sérum, il existe une hyperproduction locale et donc une spécificité de processus inflammatoires (p. ex. uvéite) *(Goldmann et Witmer)*. Ces lignes directrices du « Sérodiagnostic étiologique » ont fait leurs preuves dans le domaine de l'ophtalmologie vis à vis de la tuberculose, de la toxoplasmose, de la syphilis, de la leptospirose et de la brucellose; dans des infections streptococciques et dans la toxoplasmose on a pu relever des chiffres dans l'humeur aqueuse et le L.C.R. qui expriment une consommation locale d'anticorps sériques. La possibilité d'une extension du sérodiagnostic sérique sur d'autres systèmes de barrage de l'organisme est discutée.

Serologische Untersuchungen dienen dem Nachweis von Antikörpern und der Bestimmung von Antikörpertitern. Ihre Ergebnisse zeigen weder die Aktivität des antikörperbildenden Systems noch den Ort einer Produktionssteigerung an.

Die „Antikörperaktivität": Hinweise auf die „Antikörperaktivität" *(Witmer)* ergeben sich — soweit es sich um Antikörper aus der γ-Globulinfraktion handelt — aus der Beziehung zwischen Titerwert und -Globulinspiegel:

	Titer	mg % γ-Globulin	Titer/γ-Globulin
Patient A	1 : 64	1280	1 : 200
Patient B	1 : 64	960	1 : 150

Der alleinige Vergleich von Titerwerten täuscht eine in beiden Modellfällen identische Abwehrsituation vor; tatsächlich ist aber im Falle B die Produktionskapazität des antikörperbildenden Systems wesentlich besser ausgenutzt, wie es das Verhältnis Antikörper - γ-Globulin/Gesamt - γ-Globulin erkennen läßt: bereits auf 150 und nicht wie im Falle A auf 200 mg% γ-Globulin entfällt eine Titereinheit Antikörper-γ-Globulin. — Eine Fehlbeurteilung der Abwehrsituation kann unter Umständen auch auf einer alleinigen Bewertung des γ-Globulinspiegels beruhen: kleine γ-Fraktion = geringe Antikörperbildung.

Probleme der serologischen Spezifitätsdiagnose: Serologische Befunde ermöglichen bei umschriebenen Entzündungsprozessen lediglich ätiologische Wahrscheinlichkeitsdiagnosen; im Einzelfall ist stets die Möglichkeit einer Zweiterkrankung gegeben (z. B. Streptokokkeninfektion bei positiver WaR). Antikörpernachweise können in solchen Fällen Fehldiagnosen bedingen: Man stelle sich einen augengesunden, seropositiven Luiker vor, bei welchem durch Hornhautfremdkörper eine Iridozyklitis ausgelöst wird; durch die entzündlich gelockerte Blutkammerwasserschranke treten Serumeiweißkörper und damit Antikörper ins Kammerwasser über, dessen Lues-Reaktionen jetzt positiv ausfallen. — Auf einen derartigen serologischen Lokalbefund kann keine Spezifitätdiagnose gestützt werden. Auch umgekehrte Verhältnisse kommen, allerdings selten, vor: bei isolierten Entzündungsprozessen können Antikörper unter Umständen nur am Ort bzw. in Umgebung des Herdes nachgewiesen werden.

Ätiologische Diagnostik durch vergleichende serologische Untersuchung: Vergleiche der Antikörperaktivität, wie sie oben zwischen Seren zweier Patienten vorgenommen wurden, können sich auch auf zwei (oder mehr) verschiedene Körperflüssigkeiten ein und desselben Patienten erstrecken. Weist das Entzündungsgebiet eine höhere Antikörperaktivität auf als das Serum, so darf mit lokaler Bildung von Antikörpern gerechnet werden. Diese Annahme findet zuverlässige Stützen in histologischen und serologischen Befunden *(Witmer)*; für die Möglichkeit einer Speicherung von Serumantikörpern im Entzündungsgebiet fehlt dagegen jeder Anhalt. Die Berner Ophthalmologen *Goldmann* und *Witmer*, deren geniale Ideen und exakte Untersuchungen die Basis der ätiologischen Serodiagnostik im Bereich des Auges bilden, haben folgenden Weg zum Vergleich der Antikörperaktivität zweier Körperflüssigkeiten (Serum und Kammerwasser) beschritten:

a) Ermittlung des „Solltiters".

	mg % γ-Globulin	a/b	Titer	Solltiter
Körperflüss. a	1200	8	128	128/8=16
Körperflüss. b	150		32	

Die Körperflüssigkeit b ist relativ antikörperreicher, ihr tatsächlicher Antikörpertiter ist relativ doppelt so hoch wie der Sollwert.

b) Ermittlung des Antikörperquotienten.

	mg % γ-Globulin	Titer	Titer/γ-Globulin	b/a
Körperflüss. a	1200	60	50	100/50=2
Körperflüss. b	100	10	100	

Die Körperflüssigkeit b enthält relativ doppelt soviel Antikörper wie a; ihr Antikörperquotient ist größer als 1.

Beide Wege führen zum gleichen Ziel: Ermittlung des Antikörperquotienten zweier Körperflüssigkeiten. *Witmers* von uns bestätigte Modellversuche mit Doppelinfektionen und mit Isoagglutininen zeigen, daß durch Schrankenpassage von Serumantikörpern im Bereich des Auges Quotienten von 1,0 auch nicht annähernd erreicht werden; Quotienten über 1,0 dürfen demnach als Hinweis auf lokale Antikörperbildung und damit auf Spezifität des lokalen Prozesses bewertet werden.

Proteinchemische Voraussetzungen der ätiologischen Diagnose: Vorbedingung für die Durchführung serologischer Vergleiche sind zuverlässige Mikromethoden der Eiweißbestimmung und der elektrophoretischen Fraktionierung von Eiweißkörpern; denn oft stehen nur kleinste Mengen eiweißarmer Flüssigkeiten zur Verfügung.

Für Eiweißbestimmung hat sich eine eigene Methode bewährt: 15 mm³ werden innerhalb einer festgelegten Grenze auf eine Glasplatte gebracht, welche wie ein Papierpherogramm behandelt und ausgewertet wird; die Summe der photometrisch ermittelten Extinktionswerte steht in mathematisch formulierter Beziehung zur Eiweißkonzentration. Brauchbare Papierpherogramme können auch bei niedrigem Eiweißgehalt durch photometrische Auswertung nichttransparenter Streifen gewonnen werden; dieses Verfahren, welches auf der von uns gefundenen Beziehung zwischen Extinktionswerten transparenter und nichttransparenter Pherogramme beruht, steigert die Empfindlichkeit der Auswertung erheblich: Bei der Ablesung und Kurvendarstellung der Meßwerte können bis zu viermal soviel Einzelstufen berücksichtigt werden wie bei den üblichen Verfahren. (Vergleiche mit Befunden, die auf Membranfolienstreifen gewonnen wurden, sind noch nicht abgeschlossen.)

Serologische Voraussetzungen der ätiologischen Diagnose. Ausreichende Spezifität der in Betracht kommenden Methoden zur Antikörperbestimmung ist Grundbedingung. Quantitative serologische Vergleiche setzen ferner Antikörperbestimmungsmethoden voraus, welche Titer geeigneter Höhe zu liefern vermögen.

	mg % γ-Globulin	a/b	Titer	Solltiter
Körperflüss. a	1000	500	100	100/500=0,2
Körperflüss. b	20		(0,4)	

Dieser Modellfall läßt die Grenzen serologischer Vergleichsuntersuchungen erkennen: auch ein relativ stark erhöhter Antikörperquotient (hier 2,0) kann dem Nachweis entgehen. Eine Reihe von Antikörpertests scheidet aus derartigen Gründen für Vergleichsuntersuchungen weitgehend aus, so z. B. der CRP-Test (Bestimmung von Antikörpern gegen die C-Fraktion der Lipopolysaccharide) und die Präzipitationsmethoden zur Bestimmung von Antikörpern gegen Streptokokken der Gruppen B bis M. Als brauchbar erweist sich dagegen in den meisten Fällen der Hämagglutinationstest nach *Middlebrook-Dubos* (Tuberkulose); seine Anwendung ermöglicht sicher nicht die Erfassung aller spezifischen Lokalprozesse, jedoch erhöhen Versuche zur Empfindlichkeitssteigerung z. B. mittels des *Coombs*-Verfahrens *(Witmer)* seine Störanfälligkeit erheblich. Ähnliche Schwierigkeiten können sich infolge geringer Bluttiterhöhe bei Brucellose-Tests ergeben. Genügend hohe Titer liefern dagegen fast stets die Leptospirose-Reaktionen, der *Sabin-Feldman*-Test und die Reaktion gegen das Spirochätenantigen von *Römer* und *Schliepköter*. — Eigene Untersuchungen im Bereich des Auges haben ergeben, daß die von *Witmer*

am Beispiel der Tuberkulose und der Leptospirose aufgestellten Richtlinien auch für die eben erwähnten Antikörperreaktionen gültig sind: Antikörperquotient 1,0 = lokale Antikörperbildung. Die erwähnten Methoden müssen allerdings den Besonderheiten der Untersuchung kleinster eiweißarmer Flüssigkeitsmengen angepaßt werden.

Ausnahmefälle der ätiologischen Serodiagnostik: Zwei wichtige Ausnahmen der allgemeinen Bewertungsregel verdienen Beachtung. Die Antistreptolysin-O-Quotienten Kammerwasser/Serum liegen nach unseren Untersuchungen bei Mensch und Tier unter physiologischen Bedingungen bereits über 1,0; bei Streptokokkeninfektionen sinkt der Quotient stark ab (bis 0,01!), beginnt dann nach etwa vier Tagen anzusteigen und überschreitet zu Beginn der 3. Woche seinen Ausgangsspiegel. Dieses Verhalten scheint uns durch Verbrauch von Serumantikörpern am Infektionsort bedingt zu sein. Umfangreiche Vergleichsuntersuchungen ergaben bei Uveitiskranken, daß Quotienten $<$ 1,5 das Vorliegen einer Streptokokkeninfektion wahrscheinlich machen. Erhöhe Quotienten ($>$ 5,0) besagen dagegen praktisch nichts: Man findet sie z. B. bei tuberkulösen oder toxoplasmotischen Prozessen; die Möglichkeit anamnestischer Reaktionen des antikörperbildenden Systems sei angedeutet. Im Falle der Infektion mit Streptokokken der Gruppe A muß berücksichtigt werden, daß der unvermeidliche ständige Kontakt mit diesem Erreger als Ursache der aufgezeigten Reaktionseigenarten in Betracht kommt. Entsprechendes dürfte aber kaum für die Toxoplasmose gelten, bei der wir in zwei Fällen trotz positiven Erregerbefundes sehr niedrige Antikörperquotienten des Liquors fanden, welche unter Zugrundelegung der *Goldmann-Witmer*schen Richtlinien keine ätiologische Diagnose des vorliegenden meningoenzephalitischen Prozesses ermöglicht hätten. (Ob es sich hier wie im Falle der Streptokokkeninfektion um einen lokalen Verbrauch von Serumantikörpern handelt, werden weitere Untersuchungen klären müssen.)

Die ätiologische Serodiagnostik in der Ophthalmologie: Die angeschnittenen serologischen Fragen betreffen letztlich Permeabilitäts- bzw. Schrankenprobleme; keine Schranke im menschlichen oder tierischen Organismus ist der Untersuchung so zugänglich wie die Blutkammerwasserschranke des Auges. Hierin liegt die eine Erklärung dafür, daß Ophthalmologen über die Grenzen ihres engeren Fachgebietes vorgestoßen sind; die zweite ist darin zu sehen, daß der Wunsch nach der Möglichkeit einer ätiologischen Diagnose in der Augenheilkunde besonders lebendig ist, da die übliche Durchuntersuchung in dieser Hinsicht nur selten befriedigt. Entsprechend den umrissenen Grundsätzen wurden in der Münchener Universitäts-Augenklinik mehr als 400 Uveitiskranke untersucht. Eine ätiologische Diagnose konnte — Spezifität der unter allen Vorsichtsmaßregeln durchgeführten Tests vorausgesetzt — in fast 45% der Fälle gestellt werden: Streptokokkeninfektionen ca. 25%, Tuberkulose ca. 11%, Toxoplasmose ca. 5%, andere Infektionen ca. 3%.

Ausblick: Ätiologische Serodiagnostik außerhalb der Ophthalmologie? Theoretisch erscheint eine ätiologische Diagnose durch serologische Vergleichsuntersuchung bei allen Infektionen möglich, welche die Nachbarschaft von gegebenen Flüssigkeits- bzw. Hohlräumen des Körpers betreffen (z. B. Liquorräume, Pleuraspalt, Bauchhöhle, Gelenkspalt) oder Flüssigkeitsansammlungen hervorrufen (z. B. Blasen, Zysten). Die Bedingungen der Antikörperpassage durch die Blutkammerwasserschranke sind relativ gut bekannt; im Bereich der Blutliquorschranke scheinen keine wesentlich anderen Verhältnisse zu bestehen. Mit struktur- bzw. funktionsspezifischen Eigenarten anderer Schranken ist jedoch zu rechnen.

Schrifttum kann beim Verf. erfragt werden.

Anschr. d. Verf.: Prof. Dr. med. Hans Remky, Oberarzt der Univ.-Augenklinik, München, Mathildenstr.

DK 616 - 008.8 - 078 - 097

Aus der I. Med. Univ.-Klinik München (Direktor: Prof. Dr. med. *H. Schwiegk*)

Blutbakterizidie, Komplementfaktoren und Properdin-System

von WERNER LANG

Zusammenfassung: Das Phänomen der Blutbakterizidie setzt sich aus mehreren Faktoren zusammen, deren wichtigste wohl im Serum zu suchen sind. Die Problematik der Meßmethoden wird erörtert und die Bedeutung der gewonnenen Ergebnisse für Theorie und Praxis. Beispiele der Messung des zeitlichen Verlaufs der Bakterizidiewirkung mit eigener Methode werden mitgeteilt. Neue Anregungen kamen durch die Entdeckung der Komplementkomponenten und des Properdins, so daß unabhängig vom Bakterienversuch mit serologischen Methoden quantitative Messungen möglich sind. Es wird diskutiert, inwieweit diese Entdeckungen wichtig sind oder sein können für die weitere Aufklärung des Systems der körpereigenen antizellulären Wirkkräfte.

Summary: The phenomenon of the bactericidal action of the blood consists of several factors of which the most important are to be found in the serum. The problem of the test-methods is discussed and the significance of their results for theory and practical work are pointed out. Own methods for measuring the temporal course of the bactericidal effect are described. Complementary components and properdin were discovered and permitted of quantitative measurings by means of serological methods independently of bacteriological tests. Finally, the author discusses the question as to what extent these discoveries are, or may be, important for the further clarification of the system of body-own anticellular forces.

Résumé: le phénomène de bactéricidie comporte plusieurs facteurs, dont les plus importants doivent être recherchés dans le sérum. On traite de la question des méthodes de mesure et de la signification des résultats acquis en ce qui concerne la théorie et la pratique. On communique des exemples de mensuration du processus temporel de l'action bactéricide selon une méthode personnelle. De nouvelles incitations nous sont venues à la suite de la découverte des facteurs de complément et de la properdine, si bien qu'indépendamment de recherches bactériennes selon des méthodes sérologiques, des mensurations quantitatives sont possibles. On discute la portée de ces découvertes et leur importance possible pour l'explication approfondie du système de défense anticellulaire de l'organisme.

Die einfachsten biologischen Tatsachen widersetzen sich meist besonders hartnäckig der Aufklärung, weil sie am engsten mit dem ungelösten Lebensproblem, der Struktur und Funktion des Eiweißes, zusammenhängen. Ein solches Faktum ist die Blutbakterizidie, deren Erforschung und Aufklärung seit fast 70 Jahren, schon kurz nach Begründung der Bakteriologie, eine große Zahl von Wissenschaftlern angelegentlich beschäftigt hat. Und wenn vor kurzem einer der bedeutendsten der modernen Forscher, *L. Pillemer*, der Entdecker des Properdins, vielleicht in einer Stimmung der Mutlosigkeit und kurz vor seinem Tode sagte, daß das von ihm beschriebene System wohl nur eines in einer Milchstraße ähnlicher Systeme darstellt, so soll damit schon eingangs die Problematik dieses allgemein-biologisch und medizinisch wichtigen Forschungszweiges angedeutet werden.

So kann diese Arbeit, auf freundliche Anregung der Schriftleitung entstanden, nur etwas summarisch über das bereits Erforschte berichten, wobei eine mehrjährige Beschäftigung mit diesem Gebiet auch manche eigene Erfahrung gebracht hat.

Die **Blutbakterizidie** und **-viridizie**, d. h. die Fähigkeit des nativen Frischblutes, pathogene Mikroorganismen abzutöten, ist ohne Zweifel nur ein Teil des spezifischen und unspezifischen körpereigenen Abwehrsystems. Die diesbezüglichen Potenzen des Körpergewebes mögen sogar von größerer Bedeutung sein. Da aber anzunehmen ist, daß die in beiden Fällen wirksamen Kräfte ähnlicher, wenn nicht oft gleicher Natur sind, ist ihre Erforschung im Blut schon aus methodischen Gründen vorgezogen und auch am meisten vorangetrieben worden.

Die bakteriziden Kräfte des Blutes liegen vor allem im Serum. (Die leukozytäre Abwehr spielt im strömenden Blut nur eine untergeordnete Rolle; ihre Hauptbedeutung liegt in der phagozytären Tätigkeit im Gewebe, am Ort der bakteriellen Invasion. Sie soll deshalb hier nicht näher betrachtet werden.)

Die Entdeckung und Erforschung der Blut- und Serumbakterizidie ist historisch an die Namen *Fodor, Nuttal, Buchner, Nissen, Much, Schottmüller* u. a. geknüpft. Die methodischen Schwierigkeiten waren groß und erschwerten systematische Untersuchungen erheblich.

Wesentliche Impulse brachten deshalb die Arbeiten von *Wright*, der eine relativ exakte, aber äußerst umständliche und zeitraubende Methode entwickelte, die erstmals auswertbare quantitative Beurteilungen erlaubte.

Er stellte Bakterienverdünnungen her, die die Überimpfung niedriger Keimzahlen gestatteten, und brachte ein entsprechendes Blut-Bakteriengemisch in kapillare Objektträgerkammern. Als Vergleichskulturen dienten mit gleicher Keimzahl beimpfte Nährlösungen. Nach 24stündiger Bebrütung der Kammern lassen sich in der unbeweglichen, luftdicht abgeschlossenen Flüssigkeit die gewachsenen Bakterienkolonien gut auszählen. Die Anzahl der eingeimpften Keime, in Vergleich gebracht mit den im Blut-Bakterien-Gemisch angegangenen Kulturen (die als Einzell-Kulturen anzusehen sind), ergibt dann den „bakteriziden Index". Dieser Index wurde als Maßstab für die Größe der körpereigenen antibakteriellen Abwehrkraft angesehen. Da als Testkeime meist menschenpathogene hämolysierende Staphylokokken verwendet wurden, glaubte man, mit diesen Index-Werten ein Maß für die Höhe der „Normalantikörper" zu haben, nachdem Staphylokokken keine wesentliche spezifische Antikörperproduktion auslösen sollen. Nähere Aussagen über die Art dieser unspezifischen Abwehrkräfte des Blutes, vor allem über ihre Zusammensetzung (*Buchner* nannte sie **Alexine**, *Wright* **Opsonine**), sind mit dieser Methode natürlich nicht möglich. Sie sagt lediglich aus, daß von einer bestimmten Zahl ins Blut eingebrachter Keime ein bestimmter, sehr wechselnder Prozentsatz nicht mehr kultivierbar, also offensichtlich zugrundegegangen ist.

Nicht berücksichtigt bei der *Wright*schen Methode ist z. B. der zeitliche Faktor der Blutbakterizidiewirkung, d. h. die Bestimmung, in welcher Zeit diese Keimverminderung erfolgt bzw. die Weitervermehrung der nicht abgetöteten Bakterien. Eine solche Bestimmung würde weitergehende Schlüsse über die Natur dieser antibakteriellen Stoffe erlauben, besonders über ihren unmittelbaren Effekt und ihre Erschöpfbarkeit.

Trotz dieser Mängel, sowohl bezüglich der Methodik wie des Aussagewertes, diente der *Wright*sche Versuch viele Jahre als Grundlage unzähliger Messungen der Blutbakterizidie. Es wurde immer wieder und hartnäckig versucht, bindende Aussagen damit zu machen. Es sollte zum einen die aktuelle Abwehrkraft des Organismus beurteilt werden, eine ohne Zweifel auch praktisch sehr bedeutsame Frage, z. B. bezüglich der Infektionskrankheiten oder der Infektionsgefährdung, zur Prognosestellung, zur Operabilitätsbeurteilung etz. — Zum andern sollte der mögliche positive oder negative Einfluß bestimmter Umweltfaktoren, physikalischer oder medikamentöser Maßnahmen untersucht werden. In Deutschland haben sich vor allem *Pfannenstiel* und seine Schüler dieser Fragen angenommen, z. T. auch mit anderer Methodik.

Von der Behauptung nachteiliger Wirkung der Nachtwachen bei Krankenschwestern bis zur Behauptung vorteilhafter Wirkung des Vitamin C auf die Blutbakterizidie erstreckten sich Untersuchungen, deren viele nur noch einer historischen Entwicklung angehören und kritischer Nachprüfung nicht standhielten. — Auch zur Beantwortung der Frage nach der aktuellen antibakteriellen Widerstandskraft, sicher therapeutisch und prognostisch bedeutsam, konnte nichts Entscheidendes beigetragen werden. Es zeigte sich immer mehr eine oft eklatante Diskrepanz zwischen dem klinischen Befund und Verlauf und dem Ausfall der Bakterizidieuntersuchung. So wurde der praktische Nutzen des *Wright*schen Versuches allmählich allgemein bezweifelt und auf seine Durchführung immer mehr verzichtet.

Wir selbst haben vor Jahren ausführlicher mit dem *Wright*schen Verfahren gearbeitet und konnten ebenfalls feststellen, daß es für die Gewinnung sowohl klinischer wie theoretischer Erkenntnisse nur bedingt geeignet ist. *Schottmüllers* klassischer Blutbakterizidieversuch mit vergrünenden und hämolysierenden Streptokokken, der bei bestimmten Streptokokkeninfektionen, speziell der Streptokokkensepsis und der Endocarditis lenta, die Abwehrlage zeigen sollte, erfaßt im Gegensatz zum obenerwähnten einen zeitlichen Faktor. Es wird dabei nämlich eine (unzählbare) Menge von Keimen in defibriniertes Frischblut gebracht und daraus in gewissen Abständen typische Blutkulturen mittels Agar angelegt. Häufig zeigt sich dann, daß nach einer gewissen Zeit, oft nach wenigen Stunden, die eingeimpften Keime mehr oder weniger vollständig abgetötet waren. — *Ruge* und *Philipp* entwickelten daraus vor allem für gynäkologische Zwecke (speziell bei Puerperalsepsis) eine damals viel diskutierte Methode der „Virulenzbestimmung", bei der die Vermehrung oder Verminderung der im Vaginalsekret befindlichen Streptokokken im Blut derselben Patientin beobachtet wird. Auch diese Methode konnte sich nicht durchsetzen.

Überzeugt zwar, daß der klinische Wert solcher Untersuchungen zumindest sehr fraglich erscheint, versuchten wir doch aus theoretischen Gründen, die Vorteile dieser bakteriologischen Methoden zu vereinen, übernahmen im wesentlichen die *Wright*schen Ausgangsverdünnungen und beobachteten in zahlreichen Versuchen die Vollblut- und Serumbakterizidie in vitro in ihrem zeitlichen Ablauf.

Die dafür entwickelte Methode beschrieben wir genauer a.a.O. Durch Anlegung mehrerer Blut- bzw. Serum-Bakterien-Gemische gleicher Zusammensetzung konnten wir die Wirkung der „Normalantikörper" bei 37° gut studieren. Zur Untersuchung der Vollblutbakterizidie verwendeten wir heparinisiertes Blut, nachdem sich in vielen Vorversuchen gezeigt hat, daß Heparin im Gegensatz zu Natriumzitrat, Heparinoiden (z. B. Thrombocid) und anderen gerinnungshemmenden Substanzen keinen Einfluß auf die bakterizide Wirkung des Blutes hat. Auch defibriniertes Blut ist für solche Versuche brauchbar.

Als Beispiel soll an drei graphischen Darstellungen (Abb. 1) die Blutbakterizidie in vitro gegenüber einem Streptokokken-, einem Staphylokokken- und einem Kolistamm gezeigt werden. Bact. coli wird praktisch immer nach 2—3 Stunden völlig abgetötet.

Wenn man die Ergebnisse der Untersuchungen über die Blut- bzw. Serumbakterizidie, wie sie der bakteriologische Versuch zeigt, zusammenfaßt, so kann man folgendes aussagen:

1. Die Bakterizidie ist offensichtlich an Serumeiweißkörper, auf deren Natur später eingegangen werden soll, gebunden und bei 56° inaktivierbar.

2. Die Bakterizidie setzt relativ langsam ein, bei pathogenen Kokken kaum vor zwei Stunden, bei Kolibakterien

selten vor einer Stunde. Sie hat, speziell bei Kokken, gegenüber einem größeren Teil der Keime nur bakterio*statischen* Effekt.

3. Die Bakterizidie ist *quantitativ erschöpfbar*, die Bakterizidine werden augenscheinlich aufgebraucht bzw. neutralisiert; die Zahl der eingeimpften Keime spielt insoferne eine Rolle, als bei einer größeren die Bakterizidie geringer wirkt und rascher unwirksam wird. Gegenüber Strepto- und Staphylokokken ist nach 3—10 Stunden (bei Keimzahlen von 200—400 pro ccm Blut, wie sie oft bei Bakteriämien gefunden werden) die Bakterizidie erloschen und die Vermehrung erfolgt dann schrankenlos wie bei inaktiviertem Blut bzw. einem anderen Nährboden.

In vivo sind die Verhältnisse insofern anders, als es wohl kaum zu einer Keimvermehrung im strömenden Blut kommt (wie bezüglich septischer Prozesse gelegentlich behauptet wurde). — Wir fanden allerdings gemeinsam mit *Koschade* in einem Fall von Agammaglobulinämie extrem niedrige Bakterizidiewerte, so daß sogar Kolibakterien, allerdings nach einer etwa einstündigen Latenzzeit, sich im Blut zu vermehren anfingen. Bei vielen hundert Versuchen an anderen Seren konnten wir aber ein solches Verhalten niemals mehr feststellen, es gehört wohl zu den extremen Ausnahmen. Auch bei septischen terminalen Zuständen, wie bei Agranulozytosen oder akuten Myeloblastenleukämien ist die Blutbakterizidie zwar manchmal relativ gering, aber wohl nie soweit aufgehoben, daß nicht wenigstens eine deutliche Wachstumshemmung bestünde. — Man wird also, wie übrigens auch Versuche in vivo und intravasal zeigen, die Bedeutung des strömenden Blutes für die antibakterielle Abwehr nicht zu hoch veranschlagen dürfen. Der Satz *Schottmüllers*, daß das Blut das beste Sterilisans sei, ist in dieser Form sicher nicht aufrechtzuerhalten. Es hat mehr die Aufgabe der *Wachstumshemmung*, während die *Keim***vernichtung** selbst eine *zelluläre* Funktion ist, sei es durch Phagozytose oder durch zelluläre Antikörper, die im Gewebe am Ort der Invasion wirksam werden.

Insoferne bestehen gewisse Parallelen zu den antibiotischen Substanzen. Die Agammaglobulinämie ist kein Gegenbeweis dafür, denn hier sind ja auch die antibakteriellen Potenzen des Gewebes wesentlich beeinträchtigt. Trotzdem ist die Blutbakterizidie als Teil des körpereigenen Abwehrsystems ein Phänomen, das immer wieder zu wissenschaftlicher Erforschung bis in die neueste Zeit gereizt hat, nicht zuletzt, nachdem gerade die Hormonforschung der letzten Jahre zeigte, wie bedeutungsvoll und entscheidend das Intaktsein dieses Systems ist.

So hat die Belebung auch der serologischen Forschung durch bessere Differenzierungsmöglichkeiten der Eiweißkörper und andere methodische Fortschritte auch die alte Frage nach der *Natur der antibakteriellen Körperstoffe* neu stellen lassen, und sich nicht nur mit der Prüfung ihrer Wirksamkeit begnügt. Gerade in neuerer Zeit haben sich bedeutsame Befunde ergeben, auf die im folgenden hingewiesen werden soll.

Nach der auch heute noch anerkannten Konzeption *Ehrlichs* hat die antizelluläre Wirkung des Serums (wovon die bakterizide Wirkung nur ein spezieller Teil ist) im wesentlichen zwei sich ergänzende Komponenten, wobei zu den durch Immunisierung erzeugten, *Ambozeptoren* genannten Stoffen normale Serumbestandteile fermentartigen Charkters hinzutreten müssen, die als **Komplement** bezeichnet wurden.

Wenn auch bis heute die Komplementwirkung und ihre chemisch-physikalischen Grundlagen nur unzulänglich aufgeklärt sind, haben sich doch in den letzten 20 Jahren bemerkenswerte Fortschritte auf diesem schwierigen Forschungsgebiet ergeben. So gelang es, verschiedene, zum Teil thermostabile Faktoren der Komplementfunktion zu unterscheiden, vor allem durch grundlegende Arbeiten von *Ferrata, Sachs* u. a. So kann z. B. die Komplementwirkung durch Kobragift inaktiviert werden; durch Hinzufügen von hitzeinaktiviertem Normalserum wird sie aber wiederhergestellt. Durch andere chemische Einflüsse lassen sich wieder andere Faktoren inaktivieren, so daß man bis jetzt *vier Komplementfaktoren* unterscheiden konnte, die unabhängig voneinander inaktiviert und wieder ergänzt werden können. Sie werden allgemein mit C'1-4 bezeichnet. Diese vier Faktoren müssen intakt vorhanden sein, wenn die Komplementwirkung zustande kommen soll. *Hegedüs* u. *Greiner* haben wohl als erste versucht, eine quantitative Bestimmung der einzelnen Komplementkomponenten durchzuführen, also eine „Komplementanalyse", und erhofften, damit entscheidende Einblicke in das Abwehrsystem des Körpers zu erlangen. Amerikanische und englische Forschergruppen haben in den letzten Jahren die Methoden der quantitativen Komplementbestimmung verbessert *(Landsteiner, Osborne, Pillemer, Rowley, M. M. Mayer* u. a.), und auch bei uns wurden gute Fortschritte erzielt.

So wurden vor allem in den wissenschaftlichen Abteilungen der Behringwerke Seren zur Bestimmung der Komplementfaktoren hergestellt, die Untersuchungen auf breiterer Basis erlauben *(Schultze u. Schwick)*. Mit Hilfe sog. R-(removed)-Seren, bei denen die jeweilige Komplementkomponente durch entsprechende Vorbehandlung entfernt wurde, läßt sich diese dann im Testserum relativ einfach quantitativ ermitteln. Zu den verschiedenen Serumansätzen wird eine konstant eingestellte Hammelblutlösung zugegeben, und die Hämolyse prozentual photometrisch gemessen. Die Serummengen, welche eine 50%ige Hämolyse bewirken (bei welcher das Verhältnis Komplementmenge/Hämolysegrad besonders proportional ist), werden errechnet und daraus die Komplementfaktoren nach Einheiten bestimmt. Als Normalbereiche haben sich in zahlreichen Versuchen herausgestellt:

C'1 = 1500—3500 E, C'2 = 150—300 E, C'3 = 180—350 E, C'4 = 800—2000 E *(s. Fritzsche u. Mitarb.)*.

Eingehendere Untersuchungen über die klinische Bedeutung ungewöhnlicher Verminderung oder Vermehrung der Komponenten in ihrer Gesamtheit oder im einzelnen liegen noch nicht vor. Interessant ist die kürzlich erfolgte Mitteilung *(Koch u. Mitarb.)*, daß *bei Säuglingen* in den ersten drei bis vier Lebensmonaten besonders die Faktoren C'2-4 erheblich vermindert sind, was mit der Resistenzlosigkeit speziell gegenüber gramnegativen Keimen in diesem Lebensalter in Zusammenhang gebracht wird. Auch unsere seit etwa einem Jahr durchgeführten Bestimmungen bei besonderen Krankheitsbildern, speziell aber auch theoretisch in Verbindung mit Bakterizidieuntersuchungen, zeigten, daß z. B. verschiedene pathogene Bakterien das Komplementsystem ganz verschieden beeinflussen, Ergebnisse, die a. a. O. ausführlicher mitgeteilt werden sollen.

Hat schon die Möglichkeit, durch die erwähnte Komplementanalyse Einblicke in das körpereigene Abwehrsystem zu gewinnen, die moderne Serologie mit neuem Aufschwung versehen, so stellten eine noch wesentlich weitergehende Bereicherung die Arbeiten *L. Pillemers* dar.

Die 1954 erfolgte Entdeckung des von *Pillemer* so genannten **Properdins,** eines weiteren Faktors im Komplementsystem, dessen Eliminierung zum Verlust der bakteriziden Kraft des Serums führt, zeigte weitere Wege, die natürliche Resistenz des Serums zu studieren.

Pillemer fand das Properdin, als er präparativ mit der C'3-Komponente des Serums arbeitete. C'3 läßt sich nämlich durch Hefepolysaccharide bei 37° inaktivieren. Die Einwirkung dieser Stoffe (Zymosan) bei 17° beeinträchtigt C'3 zwar nicht, führt aber zu einer deutlichen Verminderung der Serumbakterizidie. Es zeigte sich, daß hier ein bisher unbekannter Stoff mit Zymosan bei 17° einen Komplex eingeht, später als Properdin-Zymosan-(PZ)-Komplex bezeichnet, der durch Zentrifugierung aus dem Serum entfernt werden kann. Dieser PZ-Komplex ist nun bei 37° in der Lage, C'3 zu inaktivieren, und zwar je nach Menge des vorhandenen Properdins in verschiedenem Ausmaß, worauf auch die quantitative Bestimmungsmethode des Properdins beruht. Es konnte auch gezeigt werden, daß das Properdin seine Wirkung nur bei Anwesenheit der vier anderen Komplementfaktoren und von Magnesiumionen entfalten kann. Setzt man das bei 17° eliminierte Properdin dem nun inaktivierten Serum wieder zu, so ist (die Anwesenheit der eben genannten Faktoren vorausgesetzt) die Bakterizidie wieder in früherem Umfang vorhanden.

Die Originalmethode *Pillemers* zur *Properdinbestimmung* wurde inzwischen von verschiedenen Autoren

modifiziert. *Schultze* u. *Schwick* haben wertvolle Ergänzungen gebracht, die eine relativ exakte Bestimmung ermöglichen. Auch wir arbeiten mit geringen Veränderungen mit letzterer Methode, die wir dankenswerterweise am Ort der Entwicklung selbst ausführlich studieren konnten. Die Properdinbestimmung ist im Prinzip nichts anderes als eine C'3-Bestimmung unter veränderten Bedingungen, d. h. unter Einwirkung des PZ-Komplexes. Trotzdem ist die Reaktion sehr kompliziert, erfordert einen großen Aufwand an Zeit, Geduld und Exaktheit sowie an apparativen Ausrüstungen und nicht zuletzt auch an Kosten, da die Herstellung der dafür notwendigen Seren, vor allem des sog. RP-Serums (das zwar C'3, aber kein Properdin mehr enthält), das vor jedem Versuch eigens geprüft werden muß, sehr schwierig ist.

Bedeutet nun die Entdeckung des Properdins einen echten Fortschritt, und worin liegt er? Es liegt an verschiedenen zeitbedingten Umständen, daß manche wertvollen Ergebnisse moderner Forschung durch unkritisches Aufbauschen und vorschnelle phantasiebedingte Erwartungen in ihrer Bedeutung fehlbeurteilt und schließlich wieder völlig ungerechtfertigt abgetan werden.

Die Entdeckung des Properdins hat eine solche optimistisch-unkritische Flut ausgelöst. Gerade die serologische Immunforschung ist ein besonders mühsames, relativ glanzloses Fach, in dem ungehetztes Arbeiten und zeitraubende Exaktheit notwendig sind.

Das Properdin ist mit ziemlicher Sicherheit ein hochmolekulares Serumprotein. Die Angaben über die Sedimentationskonstanten in der Ultrazentrifuge schwanken. Wie *Scheiffarth u. Mitarb.* letzthin auch immunelektrophoretisch feststellten, verhält sich das Properdin wie ein β-Globulin, während *Pillemers* isoliertes Präparat γ-Globulincharakter zeigte. Die Reindarstellung des Properdins ist schwierig *(s. Isliker u. Mitarb.)* und wohl auch noch problematisch.

Es ergibt sich nun die Frage nach den bisher gesicherten Beziehungen des Properdinspiegels im Serum zu bestimmten physiologischen und pathologischen Zuständen. Auf die Ergebnisse umfangreicher Tierversuche, die *Pillemer u. Mitarb.* vor allem zur Aufstellung ihrer Konzeption als Grundlage dienten, kann hier nur verwiesen werden, ebenso auf die wichtigen bakteriologischen Arbeiten von *Wardlaw* u. a.

Im Säuglingsalter ist Properdin noch deutlich erniedrigt, etwa bis zum vierten Monat, ähnlich den erwähnten Verhältnissen der übrigen Komplemente. Über die Bedeutung des Properdinspiegels beim Erwachsenen als Ausdruck der vorhandenen unspezifischen Resistenz gegenüber Infektionen kann mit Sicherheit noch nichts ausgesagt werden. Ähnlich wie bei den Ergebnissen der Blutbakterizidiemessung finden sich hier deutliche Diskrepanzen. Immerhin ist bei den zum Studium solcher Verhältnisse besonders wichtigen Fällen von Agammaglobulinämie der Properdingehalt meist deutlich erniedrigt, wenn auch nicht mit Regelmäßigkeit. Es ist in diesem Zusammenhang zu erwähnen, daß wir in einem Fall von β-Plasmozytom mit ausgeprägter Dysproteinämie den in unserem Untersuchungsgut bisher niedrigsten Properdinspiegel gefunden haben. Besonders bei bestimmten Blutkrankheiten, die mit serologischen Veränderungen und Alterationen der Serumeiweißzusammensetzung einhergehen, finden sich deutliche und regelmäßige Erniedrigungen des Properdingehalts. *Pillemer* selbst fand z. B., daß bei der paroxysmalen nächtlichen Hämoglobinurie ein erheblicher Properdinabfall zu beobachten ist, was von anderen auch bei Leukämien, Tumoren, ferner bei Schockzuständen und Verbrennungen gefunden wurde. Ein einheitliches Bild ergibt sich aber noch nicht, insbesondere auch nicht in bezug auf die uns hier besonders interessierende Infektresistenz. Bei Infektionen mit gramnegativen Erregern (vor allem mit Bact. coli) soll es oft zum Properdinabfall kommen, aber auch diese Beobachtungen sind nicht gesichert.

Wie auch wir feststellen konnten, sind die Schwankungen des Titers auch beim einzelnen Individuum erheblich. Bei der von uns angewandten Methode beträgt der Normaltiter 5—10 E/ml Serum. Die methodisch möglichen Fehlerquellen sind aber auch bei exaktester Durchführung des Tests groß und führen leicht zu Fehldeutungen. So erklären sich „Tagesschwankungen" oft allein schon methodisch. Es wird also notwendig sein, die Verhältnisse vor allem auch in vitro noch genauer zu studieren und dabei die notwendige Kritik walten zu lassen. Die Verknüpfung der Properdinbestimmung mit vergleichenden Komplement- und Bakterizidieuntersuchungen, wie wir sie seit einiger Zeit durchführen, bringt möglicherweise weitere Gesichtspunkte.

Die Entdeckung des Properdins bedeutet jedenfalls vorerst einen theoretischen Fortschritt in der Analyse der Kräfte, die bei der antizellulären Serumwirkung auftreten. Sie hat diesem wichtigen Forschungszweig neue Impulse gegeben und Arbeiten angeregt, die vielleicht über das Properdinproblem selbst hinausgehen und noch wesentlichere Ergebnisse zeitigen. Das große Verdienst *Pillemers* bleibt in jedem Fall diese wichtige Anregung. Ob aus diesen Arbeiten sich ein praktisch-klinischer Fortschritt ergibt, als Endziel aller medizinischen Forschung, wird erst die Zukunft zeigen.

Wie wir schon eingangs andeuteten, hat auch die Entdekkung der Komplementfaktoren und des Properdins das Dunkel um die Wirkkräfte der Serumbakterizidie noch keineswegs befriedigend erhellt, aber sie hat Wege gezeigt und Arbeitshypothesen ermöglicht, die neue Erkenntnisse erhoffen lassen.

Schrifttum: Fritzsche, W., Fischer, H., Schwick, G. Schultze, H. E.: Klin. Wschr. 36 (1958), S. 100; — Hegedüs, A. u. Greiner H.: Zschr. Immunforsch. 92 (1938), S. 1. — Isliker, H., Linder, E.: Helvet. physiol. pharmacol. Acta 14 (1956), S. 34. — Koch, Fr., Schultze, H. E., Schwick, G.: Klin. Wschr. 36 (1958), S. 17. — Koschade, E.: Diss. München 1958. — Lang, W., Lipp R., Trummert W.: Ärztl. Forsch. 7 (1953), S. II/2. — Pfannenstiel, W.: Zschr. Immunforsch. 56 (1928), S. 389 u. 88 (1936), S. 1., Münch. med. Wschr. 97 (1955), S. 1273. — Philipp: Klin. Wschr. 2 (1923), S. 1925. — Pillemer, L. u. M.: Federation Proc. 13 (1954), S. 508, Science 120 (1954), S. 3105, Science 122 (1955), S. 3169, J. exp. med. 103 (1956), S. 1. — Ruge: Zbl. Gynäk. 25 (1923), S. 200. — Scheiffarth, F., Frenger, W., Götz, H.: Klin. Wschr. 36 (1958), S. 367. — Schultze, H. E., Schwick, G.: Blut 4 (1958), S. 280. — Wardlaw, A. C., Pillemer, L.: J. exp. med. 103 (1956), S. 553. — Wright A. C.: Technique of the teat and capillary glastube, London 1921.

Anschr. d. Verf.: Priv.-Dozent Dr. med. Werner Lang, Oberarzt der I. Med. Univ.-Klinik, München 15, Ziemssenstr. 1a.

DK 612.118.223

Aus der Bayerischen Landesimpfanstalt (Vorstand: Prof. Dr. med. *A. Herrlich*)

Über Vakzine-Antigen

Versuch einer Prophylaxe neuraler Impfschäden

von A. HERRLICH

Zusammenfassung: Erkrankungen des Zentralnervensystems nach der Pockenschutzimpfung werden fast nur bei Erstimpflingen gesehen. Auch wenn die Erstimpfung sehr lange zurückliegt und die Wiederimpfung dem Typus der Erstimpfung gleicht, kommen postvakzinale Komplikationen sehr selten vor. Es genügt offenbar die einmalige Berührung des menschlichen Organismus mit dem Vakzinevirus, um einen gewissen Schutz zu verleihen. Von diesem Gedanken ausgehend, wurden Versuche angestellt, diesen Schutz durch eine harmlose Vorimpfung mit einem inaktivierten Antigen zu erzielen.

Nach tierexperimenteller Prüfung einer gereinigten und schonend mit Formalin inaktivierten Kulturvakzine erhielten 230 Erstimpflinge dieses Vakzine-Antigen in einer Menge von 0,5 bis 0,7 ccm subkutan und 7—21 Tage später die übliche kutane Schnittimpfung mit aktivem Impfstoff. Bei 69% aller Kinder zeigte sich eine Beschleunigung des Reaktionsablaufes und das lokale Bild glich der Pustelreaktion bei einer Wiederimpfung. Bei 29% der Kinder bestand kein, bei 61% leichtes und bei 10% stärkeres Fieber. Vakzinale Komplikationen wurden nicht beobachtet. Erst die Erfahrung über eine größere Zahl von Impfungen erlaubt ein Urteil, ob durch diese Methode die Gefahr neuraler Impfschäden vermindert wird. Auf das bisherige Schrifttum wird eingegangen.

Summary: Diseases of the central nervous system after vaccination are almost exclusively only observed in children vaccinated for the first time. Even when the first vaccination took place some time previously and when the re-vaccination is equal to the type of the first vaccination, post-vaccinal complications very seldom occur. A single contact of the human organism with the vaccine virus is obviously sufficient to afford a certain protection. With reference to these considerations attempts were made to obtain this protection by means of a harmless prevaccination with an inactivated antigen.

After experimental tests on animals had been performed with a culture vaccine purified and carefully inactivated by formalin, 230 children who were to be vaccinated for the first time were inoculated with this vaccine-antigen using dosages of 0.5 to 0.7 ml. subcutaneously administered. 7-21 days later the usual cutaneous vaccination was carried out with active vaccine matter. In 69% of all the children an acceleration of the reaction was noted and the local picture was equal to the pustular reaction in revaccinated persons. 29% of the children had no fever, 61% slight, and 10% high fever. No vaccinal complications were noted. Only experiences covering a larger number of vaccinations can allow of a decision as to whether the danger of neural vaccination damages can be reduced by this method. Hitherto published literature on this subject is referred to.

Résumé: Des maladies du système nerveux central imputables à la vaccination antivariolique ne sont guère constatées que chez des primo-vaccinés. Même lorsque la primo-vaccination est très ancienne et que la nouvelle vaccination est de même type que celle-ci, des complications post-vaccinales ont très rarement lieu. Visiblement un contact unique de l'organisme humain avec le virus du vaccin suffit pour assurer une certaine protection. Partant de cette constatation, des essais ont été faits pour obtenir cette protection par une pré-vaccination inoffensive avec un antigène inactivé.

Après expérimentation sur animaux d'un vaccin de culture purifié et soigneusement inactivé avec de la formaline, on administra à 230 primo-vaccinés par piqûres sous-cutanées cet antigène de vaccin à une dose de 0,5 jusqu'à 0,7 cc, puis 7 à jours plus tard la vaccination sous-cutanée habituelle avec du vaccin actif. Sur 69% de tous les enfants on releva une accélération du processus de réaction et l'image locale ressembla à la réaction pustulaire d'une nouvelle vaccination. Sur 29% des enfants aucune fièvre ne fut constatée; sur 61% elle fut légère et sur 10% très forte. On n'observa pas de complications vaccinales. Ce n'est qu'après un grand nombre de vaccinations qu'on pourra juger si le danger de troubles nerveux d'origine vaccinale est diminué par cette méthode. On étudie la littérature publiée jusqu'à présent sur cette question.

Seit den ersten Mitteilungen über neurale Schäden nach Pockenschutzimpfung hat es nicht an **Vorschlägen** gefehlt, durch Veränderungen am Impfstoff selbst, durch Wechsel der Impfmethodik oder durch entsprechende Auswahl der Impflinge diese Komplikationen zu verhüten. Je nach der Einstellung des betreffenden Autors zur Frage der Ätio-Pathogenese wurden dabei entweder die Eigenschaften des Impfstoffes oder die Reaktionen des Impflings in den Mittelpunkt der Betrachtung gestellt.

Die scheinbare Häufung postvakzinaler Enzephalitiden in bestimmten Ländern legte den Gedanken nahe, Impfstoffstämme aus Gebieten zu importieren, wo neurale Folgen nicht bekanntgeworden sind. Wir verwandten bei 140000 Erstimpflingen in einem groß angelegten Blindversuch in Bayern neben unserem eigenen Stamm **Vakzinen aus der Schweiz und aus der Türkei.** Neurale Komplikationen sind in der Schweiz sehr selten und in der Türkei unbekannt. Es ergab sich jedoch gegenüber vorher kein Unterschied in der Zahl der aufgetretenen Impfschäden. Die Schweizer Vakzine stammte von Rinderpassagen, der türkische Impfstoff war eine Asino-Vakzine und nur auf dem Esel gezüchtet. Damit wurde die Vermutung entkräftigt, daß die an vielen Impfanstalten zur Virulenzsteigerung geübte Methode der Kaninchen-Wechselpassagen für die Entstehung der Impfschäden von ursächlicher Bedeutung sei.

Die Arbeiten von *Nelis* und *Lafontaine* (1) sowie von *Ramon u. Mitarb.* (2, 3) gingen von dem Gedanken aus, daß den heutigen Vakzinestämmen eine „enzephalitogene Komponente" eigen sei. Es gelang durch **Formolbehandlung** bei verschiedenen Temperaturen, die Vakzine abzuschwächen, ohne den immunisierenden Effekt zu stören. Die ersteren Autoren erzielten durch diese Behandlung bei einem neurotropen Stamm im Tierversuch regelmäßig ein Ausbleiben der Enzephalitis. Die sehr unterschiedlichen Impferfolge bei der Anwendung am Menschen schränkten aber den Wert dieser formolisierten Impfstoffe erheblich ein.

Neuere Arbeiten versuchten auf anderen Wegen, die Qualität einer Vakzine zu verändern. So konnte *Herzberg* (4) am Kaninchen den günstigen Einfluß einer längeren Lagerzeit auf die Schwere des Reaktionsablaufs nachweisen. In gleicher Richtung liefen Versuche, primär „milde" Impfstoffe zu finden. In Zusammenarbeit mit meinem Mitarbeiter *Mayr* (5, 6, 7) gelang es, neue konstante Merkmale nachzuweisen und damit eine breitere Basis zu schaffen, um Qualitätsdifferenzen tierexperimentell zu erkennen Es ist jedoch noch nicht möglich, über die Reaktionen dieser Impfstoffe beim Menschen Verbindliches auszusagen.

Man hat früher auch den Bakteriengehalt der Lymphe mit Impfschäden in Verbindung gebracht. Die **Anwendung von Antibiotika bei der Lymphegewinnung** hat jetzt die Möglichkeit geschaffen, primär sterile Impfstoffe herzustellen. Auch bei der Anwendung dieser oder nachträglich durch Zusätze entkeimter Lymphen kommen neurale Komplikationen vor.

Mit einem **Wechsel der Impftechnik** wurde besonders von kinderärztlicher Seite die Hoffnung verknüpft, jegliche Schädigung zu vermeiden. Man hat sowohl die subkutane (*Nobl*, 1906, *Knöpfelmacher*, 1907) wie auch die intrakutane Methode (*Leiner* und *Kundratitz*, 1921) vorgeschlagen (vgl. hierzu *Verlinde*, 8). Bei letzterer war von Anfang an nicht einzusehen, warum sie nicht mit den Nachteilen der Schnittimpfung belastet sein sollte, da sie ebenfalls am Hautorgan angreift. Bei ersterer reagiert nur das subkutane Gewebe. Die Methode schien der Prüfung wert und wir haben in den Jahren 1951 bis 1956 insgesamt 2022 Pockenschutzerstimpfungen bei überalterten Impflingen ohne eine Komplikation durchgeführt. Die ersten aus Österreich kommenden Mitteilungen über p. v. E. nach subkutaner Impfung (*Berger*, 9) veranlaßten uns dann — auch mit Rücksicht auf die geringere immunisierende Wirksamkeit — dieses Verfahren nur auf besondere Fälle zu beschränken.

Schließlich sei noch die Möglichkeit erwähnt, durch entsprechende **Auswahl der Impflinge** die Zahl der vermeidbaren Schäden zu reduzieren. Auf das Problem der Altersdisposition sei in diesem Zusammenhang nicht näher eingegangen, sondern nur auf unsere diesbezüglichen Arbeiten verwiesen (*Herrlich*, 10, 11, 12, *Herrlich*, *Ehrengut* und *Weber*, 13).

Komplikationen des Zentralnervensystems werden fast nur bei Erstimpflingen gesehen. Wiederimpflingsenzephalitiden erscheinen zwar in den Statistiken, die diesbezüglichen Berichte halten aber der Nachprüfung meist nicht stand. Ausgehend von dem Gedanken, daß eine noch vorhandene **Grundimmunität** die neurale Erkrankung der Wiederimpflinge verhütet, haben wir versucht, eine solche Immunität auf sicher ungefährlichem Wege zu erreichen. Hierzu boten sich zwei Möglichkeiten an: die passive Immunisierung und die Verwendung von inaktivierten Impfstoffen.

Das **Problem der passiven Impfung gegen die Pocken** wurde schon um die Jahrhundertwende diskutiert (Literatur bei *Sobernheim*, 14). Es gelingt durch Gaben von Immunserum vakzinierter Rinder eine vorübergehende Immunität zu erzielen. Die Gefahr der Sensibilisierung durch die notwendigen großen Mengen artfremden Eiweißes ließen aber die Versuche in Vergessenheit geraten und erst die Möglichkeit, welche die prophylaktische Anwendung von Gammaglobulin eröffnete, gab dieser Methode wieder neue Impulse. *Gispen*, *Lansberg* und *Nanning* (15) studierten in Holland den Schutzeffekt bei der Pockenschutzerstimpfung von 1551 Soldaten. Sie verwandten Gammaglobulin, das aus dem Plasma von Vakzinerekonvaleszenten gewonnen worden war. Bei keinem Impfling haben sie eine neurale Komplikation beobachtet. In einer ersten Versuchsreihe an 125 überalterten Erstimpflingen konnten wir (*Herrlich* und *Ehrengut*, 16) das im Handel befindliche Gammaglobulin anwenden. Während der Neutralisationstiter des holländischen Präparates mit 10^{-3} angegeben wurde, erreicht das deutsche Präparat nur in einer Verdünnung von 10^{-1} noch eine Verzögerung des zytopathogenen Effektes in der Gewebekultur. Hinsichtlich des Impfverlaufes decken sich unsere Erfahrungen mit denen der holländischen Autoren: Es zeigte sich keine Abweichung von der Norm, es traten auch keine neuralen Schäden auf. Wir haben in der Zwischenzeit noch weitere Kinder mit Gammaglobulin behandelt, ohne Folgeerscheinungen zu sehen. Eine Beurteilung des Wertes dieser Prophylaxe ist jedoch erst möglich, wenn ein wesentlich größeres Beobachtungsgut zur Verfügung steht. Auch dürfte der Wirkungseffekt eines eigens hergestellten Immungammaglobulins besser sein als der des im Handel befindlichen Fabrikates.

Über die immunisierende Wirksamkeit von **formolinaktiviertem Vakzinevirus** liegt eine umfangreiche Literatur vor (siehe *Hallauer*, 17). Zu positiven Resultaten kam man erst, als es gelang, Lymphen verläßlich zu inaktivieren und die erzielte Immunität nach einheitlichen Maßstäben zu prüfen. Es zeigte sich, daß nur schonend inaktivierte Impfstoffe ein antigenes Vermögen besitzen. Es ist jedoch notwendig, verhältnismäßig große Mengen Antigen zu verabreichen. Die erzielte Immunität, vorwiegend nur humoral, ist flüchtig. Für die Immunisierung gegen Pocken kommt diese Methode somit nicht in Betracht.

Einen anderen Weg versuchte *Verlinde* (8). Er ging von dem Gedanken aus, auf ungefährlichem Wege **mit inaktiviertem Virus eine Grundimmunität des ZNS hervorzurufen**, um die allgemeine Immunität dann durch aktive Nachimpfung auf die erwünschte Höhe zu bringen. Es gelang aber nur bei einem Teil der Versuchstiere, und nur durch intrazerebrale Injektion, diese Grundimmunität zu erreichen.

Den Versuchen *Verlindes* liegt die Annahme zugrunde, daß das Vakzinevirus selbst die neuralen Komplikationen verursacht. Noch wissen wir nicht, ob die postvakzinale und parainfektiöse Enzephalomyelitis durch direkte Wirkung eines Erregers zustande kommt oder ob es sich um eine Immunreaktion handelt. Die Ähnlichkeit mit der experimentellen allergischen Enzephalomyelitis läßt an gleiche Mechanismen denken. Es bleibt vorläufig aber noch hypothetisch, wenn wir von Erregerwirkung oder von neuroallergischen Vorgängen sprechen. Tatsache scheint zu sein, daß Spuren einer noch vorhandenen Immunität ausreichen, um eine Reaktion des ZNS zu verhindern. Es genügt offenbar, wenn der Organismus mit dem Vakzinevirus einmal in Berührung kam, auch wenn dies serologisch nicht mehr faßbar ist oder durch die Erscheinungen bei der Revakzination fast nicht mehr bestätigt werden kann. Es ist möglich, daß diesen Kontakt nur eine Infektionsimpfung vermittelt, was ein aktives Virus voraussetzt. Es gelangt jedoch auch das inaktive Virus zu den Zentren des RES und regt die Antikörperbildung an. Die Immunität ist zwar nur kurzfristig und mehr humoral, eine gewebliche Immunität wird nur sehr schwach entwickelt und erfaßt vielleicht nicht alle Organsysteme gleichmäßig. Sie ist in der Haut nur mit den höheren Virusverdünnungen nachweisbar und wird durch eine stärkere Infektionsdosis jederzeit durchbrochen. Trotzdem kann diese schwache histogene Immunität ausreichend sein, um eine neurale Komplikation durch eine rechtzeitig nachfolgende Impfung mit aktivem Virus zu verhindern. Wir wissen, daß viele Wiederimpflinge, besonders im höheren Lebensalter, auf die Vakzine mit Erscheinungen wie bei der Erstimpfung reagieren und trotzdem vor zentralnervösen Schäden verschont bleiben.

Von diesen Überlegungen ausgehend haben wir in den letzten Jahren Versuche angestellt, eine **Antigenimpfung** mit der späteren aktiven Infektionsimpfung zu kombinieren. Über die tierexperimentellen Vorversuche und die Herstellung des Impfstoffes sowie über die Ergebnisse der klinischen Prüfung am Menschen werden meine Mitarbeiter *Ehrengut* und *Mahnel* eingehender berichten.

Als Ausgangsmaterial kam eine gereinigte Kulturvakzine mit einem Durchschnittstiter von 10^{-6} bis 10^{-8} zur Verwendung. Die Inaktivierung erfolgte durch Zusatz von 0,03% Formalin, das bei Kühlschranktemperatur die virulenten Viruseinheiten innerhalb von elf Tagen inaktivierte. Eine Inaktivitätsprüfung unter Anlehnung an die Methoden bei der Herstellung des Poliomyelitisimpfstoffes wurde angeschlossen.

Bei der Prüfung der immunisierenden Wirksamkeit an 3 kg schweren Kaninchen zeigte sich, daß 0,1 ccm dieses Vakzineantigens i.m. gegeben eine vorübergehende Immunität erzeugen. Hämagglutinationshemmende Antikörper waren nicht nachweisbar, bei der Komplementbindung stellte sich ein V-Antikörpertiter bis 1:32 und ein S-Antikörpertiter bis 1:16 am 7. Tag nach der Vorimpfung ein. Drei Wochen später waren diese Antikörper wieder verschwunden.

Die kutane Nachimpfung der Versuchstiere wurde am 8. Tag nach der Vorimpfung mit einer virulenten Dermovakzine mit einem Titer von 10^{-7} (auf der Eihaut) vorgenommen. Die durch die Vorimpfung erzielte Hautimmunität war genügend, um bei Anlegung von vier Impfschnitten von 1½ cm Länge die Entwicklung der normalen Impfreaktion zu verhindern. Es entstanden nur kleine, schwache Bläschen mit beschleunigtem Verlauf gleich der Wiederimpfreaktion beim Kind. Die V- und S-Antikörper stiegen nach der Infektionsimpfung an oder ver-

änderten sich nicht. Bemerkenswert ist, daß die hämagglutinationshemmenden Antikörper ausblieben, während sonst das Kaninchen diese regelmäßig ausbildet.

Wir haben bis jetzt 230 Kinder mit Vakzineantigen vorbehandelt und anschließend erstgeimpft. Die Altersverteilung dieser Kinder zeigt folgende Zusammenstellung:

Jahresklasse	0—1	1—2	2—4	4—6	6—12	12 u. darüber
Zahl d. Impflinge	3	7	39	66	83	32

Als Antigendosis wurde anfangs im Kleinkindalter nur 0,3 cm^3 gegeben, später aber generell bis zum 6. Lebensjahr 0,5 cm^3 und bei den älteren Impflingen 0,7 cm^3 verabreicht. Die Injektion erfolgte tief subkutan. Diese Vorimpfung verlief im allgemeinen symptomlos. Es trat weder Fieber auf noch zeigten sich irgendwelche örtliche Erscheinungen. Lediglich bei zwei Kindern sahen wir eine vorübergehende Reaktion, nämlich einmal eine Dermatitis hinter dem Ohr und am Ohrläppchenansatz, ein anderes Mal ein flüchtiges, etwas juckendes, morbilliformes Exanthem. Wir gehen wohl nicht fehl in der Annahme, daß es sich hier um Ei-Überempfindlichkeit gehandelt hat. Die jetzt anlaufende Herstellung von Vakzineantigen aus Gewebekulturen verschiedener Zellarten schließt die Gefahr einer Eiallergie von vornherein aus.

Die kutane Nachimpfung dieser Kinder mit aktiver Lymphe erfolgte zwischen dem 7. und 21. Tag nach der Vorimpfung. Auf Grund der Tierversuche können wir annehmen, daß die Antikörperbildung auf die Vorimpfung am 14. Tag ihren Höhepunkt erreicht. Wir gingen darum dazu über, die Nachimpfung auf diesen Termin zu verlegen.

Dem erfahrenen Impfarzt ist bekannt, daß eine echte Impfreaktion von der beschleunigten Wiederimpfreaktion mit Pustelbildung nicht immer leicht zu unterscheiden ist. Bei Anlegung eines sehr strengen Maßstabes konnten wir bei 69% aller vorgeimpften Kinder am 7. Tag mit Sicherheit eine Beschleunigung des Reaktionsablaufes notieren. Die Pusteln waren bereits in das Stadium der Verkrustung eingetreten, und die Area wie bei einem echten Wiederimpfling schon stärker ausgebildet. Kamen die Impflinge erst später zur Nachschau, so konnten wir nach der Nachimpfung ein früheres Abfallen der Krusten feststellen, einmal schon am 14. Tag, während diese beim echten Erstimpfling mindestens bis zur 3. Woche haften (Abb. 1 und 2).

Eine Kontrolle der allgemeinen Erscheinungen ist in der ambulanten Impfpraxis schwierig. Von den vorgeimpften Kindern gaben die Eltern bei 29% einen fieberlosen Verlauf an, bei 61% bestand leichtes und bei 8% stärkeres Fieber. Die diesbezüglichen Beobachtungen können fehlerhaft sein. Auch sind die Angaben deshalb nur mit Einschränkung verwertbar, da gleichzeitig Pyramidon verordnet wurde. Diese Medikation erschien zur Hemmung der Entzündungserscheinungen und als zentrales Sedativum zweckmäßig. Wir verordneten je nach Alter 0,1 bis 0,3 g täglich in der Zeit vom 5. bis 12. Tag nach der Nachimpfung. Während des gleichen Zeitraums ließen wir Bettruhe einhalten, um die Gefahr

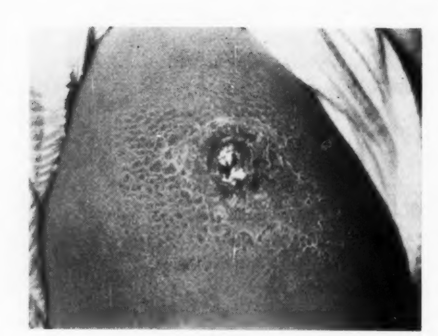


Abb. 1



Abb. 2

einer Aggression durch Überanstrengung, Sonnenbestrahlung u. dgl. zu verhindern.

Ob die geschilderte Methodik es ermöglicht, die bei der Erstimpfung älterer Kinder so bedrohliche Gefahr neuraler Schäden zu vermindern, läßt sich erst beurteilen, wenn uns Erfahrungen über eine sehr große Zahl von Impfungen zur Verfügung stehen. Wir können aber feststellen, daß wir in der Lage sind, mit Vakzineantigen den Verlauf einer Erstimpfung zu beeinflussen und ein morphologisches Bild zu erzeugen, das den Erscheinungen einer beschleunigten Pustelreaktion bei der Wiederimpfung ähnelt.

Schrifttum: 1. Nelis, P. et Lafontaine, A.: C. r. Soc. biol., Paris, 142 (1948), S. 1429. — 2. Ramon, G., Richou, R. et Thiéry, J. P.: Rev. immunol., Paris, 12 (1948), S. 300. — 3. Ramon, G., Richou, R. et Thiéry, J. P.: Presse méd., 57 (1949), S. 245. — 4. Herzberg, K.: Zbl. Bakt.-Abt. I Orig., 162 (1955), S. 408. — 5. Herrlich, A. u. Mayr, A.: Arch. Hyg., Berlin, 138 (1954), S. 7. — 6. Herrlich, A. u. Mayr, A.: Arch. Hyg., Berlin, 139 (1955), S. 6. — 7. Mayr, A.: Zbl. Bakt.-Abt. I Orig., 171 (1958), S. 7. — 8. Verlinde, J. D.: Arch. Virusforsch., Wien, 2 (1942), S. 246. — 9. Berger, K.: Schweiz. med. Wschr., 84 (1954), S. 33. — 10. Herrlich, A.: Münch. med. Wschr., 94 (1952), S. 47. — 11. Herrlich, A.: Münch. med. Wschr., 96 (1954), S. 18. — 12. Herrlich, A.: Münch. med. Wschr., 100 (1958), S. 416. — 13. Herrlich, A., Ehrengut, W. u. Weber, J.: Münch. med. Wschr., 98 (1956), S. 156. — 14. Sobernheim, G.: Handbuch d. Pockenbekämpfung und Impfung, Lentz, O. und Gins, A., Berlin (1927), S. 811. — 15. Gispen, R., Lansberg, H. P. u. Nanning, W.: Leeuwenhoek, Amsterdam, 22 (1956), S. 89. — 16. Herrlich, A. u. Ehrengut, W.: Kinderärztl. Praxis, 25 (1957), S. 395. — 17. Hallauer, C.: Handbuch d. Virusforschung, Doerr, R. und Hallauer, C., I. Erg. Band (1944), S. 349.

Anschr. d. Verf.: Prof. Dr. med. A. Herrlich, München 9, Am Neudeck 1.

DK 616.988.13 - 085.371 - 06 - 084

ASTA-Arzneimittel zur Chemotherapie des Krebses

ENDOXAN®

N, N-Bis-(ß-chloraethyl)-N', O-propylenphosphorsäureester-diamid

(Versuchspräparat B 518/ASTA)

ein neues Zytostatikum

Ausgeprägte tumorhemmende Wirkung

Große therapeutische Breite

Geringe leukotoxische Wirkung

Gute allgemeine und lokale Verträglichkeit

Indikationen:

Postoperative Rezidivprophylaxe (»Schutztherapie«) bei Karzinomen und Sarkomen

Tumoren mit disseminiertem Wachstum

Chronische Leukämien; Lymphosarkom, Lymphogranulomatose, Retikulosen.

Handelsformen:

10 und 50 Flaschen mit 100 mg als Trockensubstanz

10 und 50 Flaschen mit 200 mg als Trockensubstanz

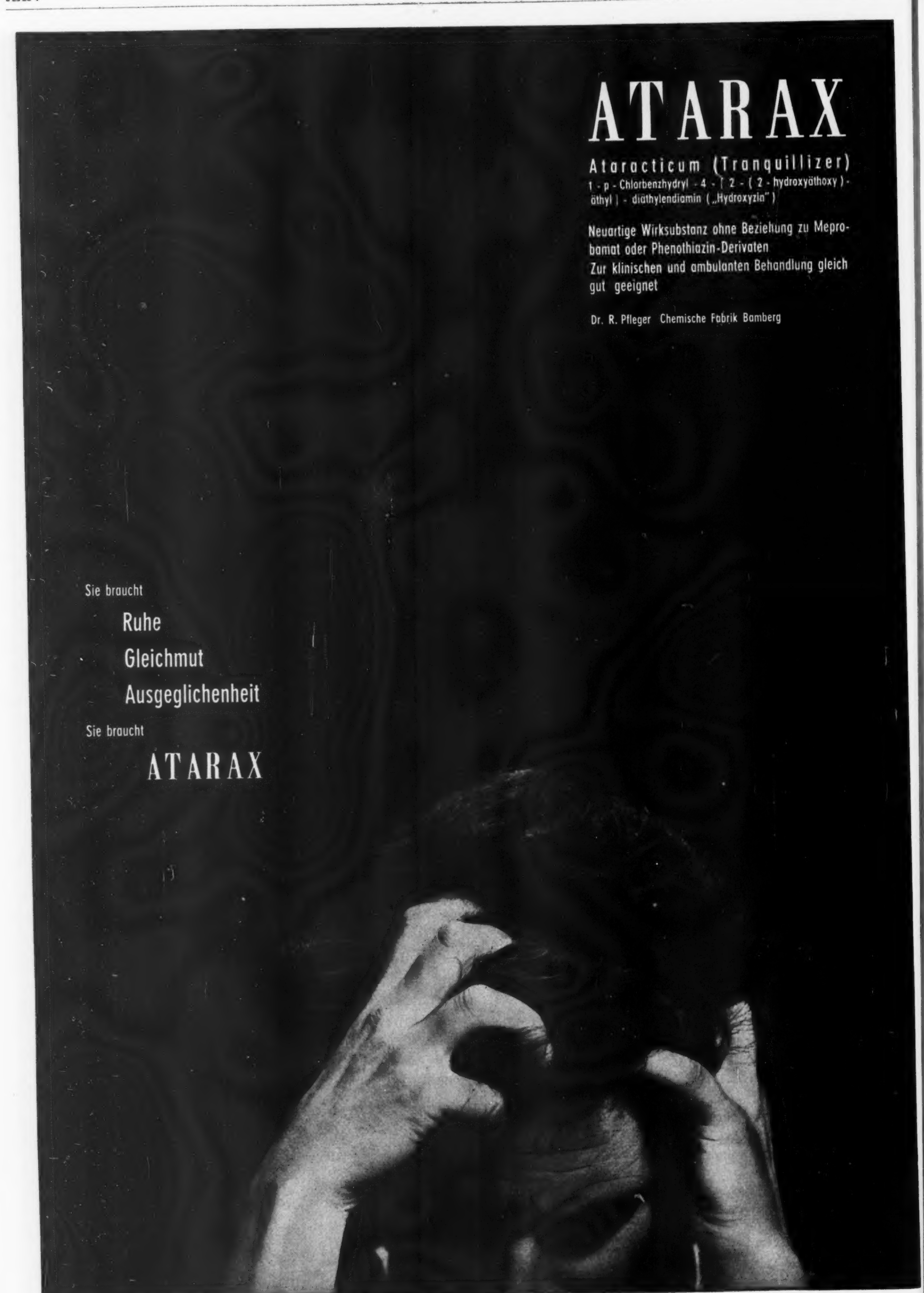
50, 200 und 500 Dragees zu 50 mg



ASTA-WERKE A.-G.

Chemische Fabrik

Brackwede (Westf.)


ATARAX
Ataracticum (Tranquillizer)
1 - p - Chlorbenzhydryl - 4 - [2 - (2 - hydroxyäthoxy) - äthyl] - diäthylendiamin („Hydroxyzin")
Neuartige Wirksubstanz ohne Beziehung zu Meprobamat oder Phenothiazin-Derivaten
Zur klinischen und ambulanten Behandlung gleich gut geeignet
Dr. R. Pfleger Chemische Fabrik Bamberg
Sie braucht
Ruhe
Gleichmut
Ausgeglichenheit
Sie braucht
ATARAX

Aus der Universitäts-Kinderpoliklinik München (Direktor: Prof. Dr. med. G. *Weber*)

Uber Virusembryopathien

von THEODOR HELLBRUGGE

Zusammenfassung: Ein Uberblick über die klinischen, tierexperimentellen und entwicklungsphysiologischen Erkenntnisse der Virusembryopathien ergibt etwa folgendes Bild: Virus kann zu jedem Schwangerschaftszeitpunkt diaplazentar übertragen werden. Die hierdurch hervorgerufenen kindlichen Schädigungen sind abhängig von dem Schwangerschaftstermin, an dem die Infektion stattfindet. Während der Embryogenese werden im Aufbau befindliche Organe bzw. Organsysteme getroffen, so daß mißbildungsähnliche Krankheitsbilder resultieren. Diese äußern sich an Prädilektionsstellen, in erster Linie den Epithelzellen der Linse, den Sinneszellen des Innenohres, den Amenoblasten der Zahnanlagen, daneben am Herzen und am Gehirn, also Zellsystemen, die sich durch einen intensiven Nukleoproteidstoffwechsel auszeichnen und für den Erreger offenbar günstige Wachstumsbedingungen bieten. Die Virusschädigung weist eine ausgesprochene Phasenspezifität auf, denn sie setzt erst — unabhängig vom Zeitpunkt des Virusbefalles — im Stadium der Differenzierung, welches verbunden ist mit einem erhöhten Zellstoffwechsel, ein. Dies erklärt das klinische Bild, bei dem ein oder mehrere Organe betroffen sein können. Bei Viren mit langsamer Wirkung, z. B. Rubeolenvirus, dauern die Zerstörungsprozesse über lange Zeit, auch nach der Geburt, noch an. Bei Viren mit explosiver Wirkung sind die destruktiven Prozesse in den Zellen schon wenige Tage nach der Infektion hochgradig ausgeprägt. Die intrauterine Fruchtschädigung bei Virusinfektion ist nicht obligat. So kommt es bei Rubeoleninfektion im ersten Schwangerschaftsmonat in etwa 25% zu Embryopathien. Mit Fortdauer der Schwangerschaft ist die Prognose noch günstiger, und in den letzten Graviditätsmonaten ähneln die pathologisch-anatomischen Zeichen bei den Föten denen der postnatalen Pathologie. Für die Prophylaxe von Virusembryopathien ist eine Orientierung über die Inkubationszeiten der wichtigsten Viruserkrankungen und eine sorgfältige Schwangerschaftsanamnese von Bedeutung.

Summary: A survey of the clinical, animal-experimental, and evolution-physiological knowledge of virus-embryopathies shows the following picture: Virus can be transmitted through the placenta at any stage of pregnancy. Impairments of the fetus caused hereby depend upon the stage of pregnancy at which the infection took place. During the embryogenesis organs or organ systems are affected in their developmental phase so that clinical pictures occur which are similar to malformations. These occur in predeliction sites, mainly in the epithelial cells of the crystalline lens, in the sensory cells of the internal ear, in the amenoblasts of the primordia of the teeth, as well as in the heart and brain, i.e. cell-systems which are featured by an intensive nucleoproteid metabolism and apparently afford favourable conditions for growth of the viruses. The damage caused by viruses shows a clear specifity of phases, because it sets in — independently of the time of virus infection — at the stage of differentiation, which is associated with an increased cellular metabolism. This explains the clinical picture of an involvement of one or of several organs. When the infection is caused by viruses with a slow action, e.g. rubeola-virus, the destructive processes continue for a long period, even until after birth. When the infection is caused by viruses with a sudden explosive effect the destructive processes are already clearly marked as soon as two days after the infection. The intrauterine impairment of the fetus in cases of virus infections is not obligatory. Therefore rubeola infections during the first month of pregnancy result in 25% of the cases in an embryopathy. As the pregnancy continues, the prognosis becomes more favourable, and during the last months of pregnancy the pathological anatomical symptoms in the fetus are similar to those of postnatal pathology. For the prevention of virus embryopathies a knowledge of the incubation period of the most important deseases due to virus and a careful anamnesis of the pregnancy are necessary.

Résumé: Une mise au point des connaissances cliniques, expérimentales sur animeux et embryologiques donne à peu près le tableau suivant: Un virus peut à chaque moment de la gravidité être transmis par voie diaplacentaire; les lésions ainsi provoquées sur l'enfant dépendent de l'époque de la gravidité à laquelle a lieu l'infection. Pendant l'embryogénèse, des organes en développement et respectivement des systèmes d'organes sont atteints et il en résulte des tableaux cliniques comparables à des malformations. Ceux-ci se manifestent en des endroits de prédilection, en premier lieu les cellules épithéliales du cristallin, les cellules senorielles de l'oreille interne, les aménoblastes des premiers éléments dentaires, et, en outre, le cœur et le cerveau, c'est à dire sur des systèmes de cellules qui se caractérisent par un métabolisme nucléo-protidique intense et qui offrent à l'agent des conditions de développement visiblement favorables. L'embryopathie à virus comporte une spécificité de phases marquée, car elle se produit d'abord — indépendamment de l'époque de l'invasion du virus — au stade de la différenciation, lequel est lié avec un métaboliste cellulaire augmenté. Cela explique le tableau clinique, dans lequel un ou plusieurs organes peuvent être atteints. Dans le cas de virus à action lente, p. ex. le virus de la rubéole, les processus de destruction se prolongent pendant un temps assez long, même après la naissance. Dans le cas de virus à action explosive, les processus destructifs cellulaires sont déjà très nets peu de jours après l'infection. L'embryopathie intra-utérine dans une infection à virus n'est pas obligatoire. Par exemple les rubéoles du premier mois de la grossesse produisent des embryopathies dans environ 25% des cas. Lorsque la grossesse est plus avancée, le pronostic devient plus favorable encore et, dans les derniers mois de la gravidité les signes anatomo-pathologiques sur le foetus ressemblent à ceux de la pathologie postnatale. Pour la prophylaxie des embryopathies à virus, il importe de posséder une orientation sur les temps d'incubation des maladies à virus les plus graves et de procéder à une anamnèse soigneuse de la grossesse.

Die vielfältigen **Probleme angeborener Mißbildungen** haben in den letzten Jahren zunehmend an Interesse gewonnen. Nach verschiedenen statistischen Angaben ist nämlich die Mißbildungsrate während des 2. Weltkrieges und in der Nachkriegszeit auffällig angestiegen und außerdem wurden unsere Kenntnisse über die exogenen Ursachen angeborener Entwicklungsstörungen wesentlich erweitert. In erster Linie ist das ein Verdienst des australischen Ophthalmologen *Gregg*, welcher vor etwa 20 Jahren beobachtete, daß selbst belanglose mütterliche Erkrankungen während der Gravidität zu schweren Schädigungen des Kindes führen können. Aus dieser Erkenntnis ergaben sich für die ärztliche Betreuung der Schwangeren wichtige Konsequenzen, und die Mißbildungen, nach *Schwalbe* „während der fötalen Entwicklung zustande gekommene, also angeborene, Veränderungen der Morphologie eines oder mehrerer Organe oder Organsysteme oder des ganzen Körpers, welche außerhalb der Variationsbreite der Spezies gelegen sind", erhielten eine praktische Bedeutung für die Klinik.

Der Wert der Greggschen Beobachtung für die Kinderheilkunde wird deutlich, wenn man die intrauterine menschliche Absterbeordnung betrachtet, wie sie von *Pfaundler* in seinen Studien über Frühtod, Geschlechtsentwicklung und Selektion an Hand umfangreicher Statistiken über menschliche Fehlgeburten durch Extrapolationsverfahren berechnet wurde. Hiernach ist die pränatale Mortalität häufiger als die Geburt eines lebenden Kindes oder als der Tod jenseits des Säuglingsalters. Die Sterblichkeit des Kyems — dieser Begriff wurde von *Pfaundler* als gemeinsame Be-



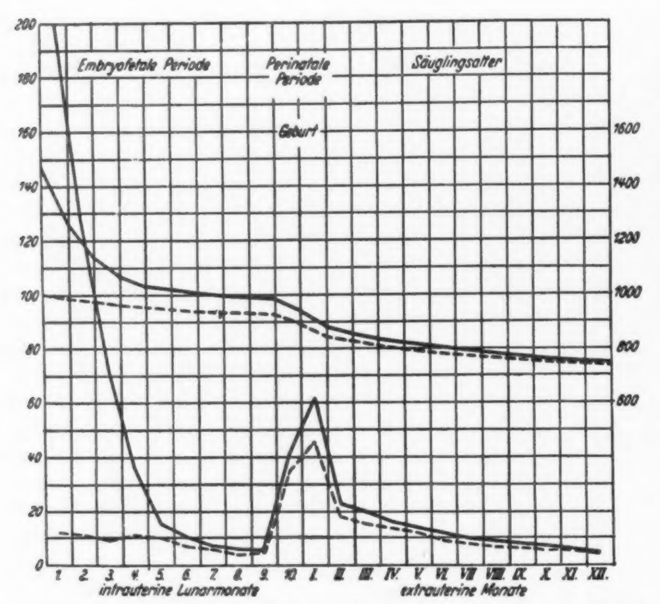


Abb. 1: Absterbeordnung aus v. P f a u n d l e r (1939). Untere Kurve: Absolute Sterblichkeit in den einzelnen Monaten, bezogen auf 1000 gezeugte weibliche Individuen (Maßstab links). Obere Kurve: Zahl der nach Ablauf jeden Monats überlebenden männlichen und weiblichen Individuen (Maßstab rechts). Ausgezogene Linie = männliche, gebrochene Linie = weibliche Individuen.

zeichnung für alle Stadien der menschlichen Frühentwicklung von der befruchteten Eizelle bis zum Föten samt allen Zwischenstufen aus dem griechischen Worte κυέω = ich gehe schwanger, geprägt — sinkt nach der Imprägnation von einem hohen Gipfel aus bis zum 7. oder 8. Schwangerschaftsmonat steil ab. Der niedrigste Stand wird etwa um die 28. Schwangerschaftswoche erreicht, also zu einem Termin, an dem das Kind allmählich lebensfähig wird. Von hier ab steigt die Mortalität bis zur Geburt hin wieder an.

Als Ursache für die hohe intrauterine Sterblichkeit sind verschiedenste Faktoren anzusehen. An erster Stelle stehen die kriminellen Abtreibungen, deren Umfang von *Pfaundler* auf 35% geschätzt wurde. Das ärztliche Interesse konzentriert sich jedoch mehr auf die spontanen Fehlgeburten, welche mit 14% einen großen Anteil an der pränatalen Mortalität haben. Für die Erforschung der Pathogenese dieser Kyemtode stellten nun die *Gregg*schen Erkenntnisse eine richtungweisende Bereicherung dar.

Im Winter 1939/40 sah *Gregg* in Sydney innerhalb kurzer Zeit in seiner Sprechstunde mehrere Säuglinge, die entweder ein- oder doppelseitig eine angeborene Katarakt hatten. Da bei der auffälligen Häufung dieser an sich seltenen Augenaffektion eine erbliche Schädigung weitgehend ausgeschlossen werden mußte, versuchte *Gregg* deren Ursache durch eingehendes Befragen der Mütter über Vorkrankheiten und Schwangerschaftsbeschwerden näher zu ergründen. Dabei stellte er fest, daß übereinstimmend bei allen Müttern das erste Trimenon der Schwangerschaft in den Höhepunkt einer Rötelnepidemie fiel.

Diese Entdeckung über die mögliche Beziehung zwischen mütterlichen Rubeolen während der Gravidität und kindlichen Augenschäden erregte 1941 auf der Jahresversammlung der Australischen Ophthalmologischen Gesellschaft ein solches Aufsehen, daß unter der Schirmherrschaft des National Health and Medical Research Council eine Kommission eingesetzt wurde, um die *Gregg*schen Angaben zu überprüfen. *Swan, Tostevin, Moore, Mayo* und *Black* stellten im Staate Südaustralien von 1942 bis 1946 eingehende Nachforschungen an, und *Swan* konnte schließlich 1949 über mehr als 400 Kinder berichten, die intrauterin durch Rubeolainfektion geschädigt waren.

In den folgenden Jahren wurden solche R u b e o l e n e m b r y o p a t h i e n — dieser Ausdruck wurde von *Franceschetti* und *Bamatter* bei den ersten in Europa publizierten angeborenen Rubeolenschäden geprägt — auf der ganzen Welt veröffentlicht, und auch in Deutschland liegen bisher von *Müller* und *Schäffer, Wolff, Henckel, Günther, Wiedemann, Hellbrügge u. a.* Berichte über mehr als zehn rötelngeschädigte Kinder vor, die von *Günther* sehr sorgfältig zusammengestellt wurden.

Das klinische Bild der Embryopathia rubeolosa zeichnet sich in erster Linie durch das sogenannte **Gregg-Syndrom** aus. Es besteht aus der angeborenen Katarakt, angeborenen Herzstörungen und angeborener Taubheit. Diese Trias ist jedoch nicht immer voll ausgeprägt. Das charakteristische Symptom ist die ein- oder doppelseitige Katarakt. Weniger häufig sind die Schädigungen des Labyrinthes und die Hemmungsmißbildungen am Herzen. *Günther* hat darauf aufmerksam gemacht, daß die Schädigungen des Gehirnes mit allen ihren Folgen in einem größeren Prozentsatz auftreten als man bisher annahm. Sie äußern sich vielfach erst zu einem späteren Zeitpunkt. Das gleiche gilt für die spezifischen Zahnanomalien, wie verzögerter Zahndurchbruch, hypoplastische Zähne und verschiedenartige Schmelzdefekte.

Häufig sind die Kinder schon bei der Geburt auffallend klein, untergewichtig und schwer zu ernähren. Sie müssen nach den von *Pfaundler* für die „M a n g e l g e b u r t" aufgestellten Kriterien nicht den frühgeborenen, auch nicht den unreifen oder untermaßigen, sondern den lebensschwachen Kindern zugeordnet werden.



Abb. 2: Relative Häufigkeit der verschiedenen Kriterien bei Mangelgeburten. Modifiziert nach v. P f a u n d l e r.

Auf Grund von etwa 1000 kasuistischen Mitteilungen über dieses sogenannte „Gregg-Syndrom" lassen folgende angeborene Organveränderungen an eine frühkindliche Rubeolenschädigung denken:

Am Auge: Ein- oder doppelseitiger Linsenstar (Katarakt), Kleinheit des Augapfels (Mikrophthalmie), Glotzauge (Buphthalmie), Pigmentanomalien der Netzhaut, Schwund des Sehnerven (Optikusatrophie) und Spaltbildungen der Regenbogenhaut (Iriskolobom)*).

Am Ohr: Schädigungen des Innenohres, insbesondere unvollkommene Ausbildung oder Fehlen des Sinnesepithels der Gehörschnecke sowie Fehlbildungen des äußeren Ohres wie Verkümmerung der Ohrmuscheln und Fehlen des Gehörganges.

Am Herzen: Offenbleiben der frühkindlichen Herzöffnungen zwischen den Herzkammern und den Vorhöfen, Weiterbestehen der Verbindung zwischen Aorta und Lungenschlagader (offener Ductus Botalli).

Katamnestische Untersuchungen an dysplastischen Kindern und bei Müttern, die während der Schwangerschaft Virusinfektionen durchgemacht hatten, zeigten, daß auch andere Viruserkrankungen als Ursachen für embryonale Schädigungen in Frage kommen können. Die entsprechenden kasuistischen Mitteilungen treten gegenüber denen bei Röteln jedoch deutlich zurück. Bisher wurden intrauterine Entwicklungsstörungen veröffentlicht bei Varizellen *(Laforet und Lynch, Laplane und Mitarbeiter, Swan und Tostevin)*, Mumps *(Babonneix, Hutinel, Greeberg und Beilly)*, infektiöser Mononukleose *(Leary)*, Masern *(Fox und Mitarbeiter, Hagströmer)*, Hepatitis epidemica *(Hellbrügge; Doll; Forgács und Mitarbeiter; Szasz und Mitarbeiter)* und Poliomyelitis *(Töndury; Rindge)*. Durch Tierexperimente konnte fernerhin sichergestellt werden, daß sämtliche Viruserkrankungen während der Schwangerschaft für eine Schädigung des Embryos in Frage kommen können.

*) vgl. Ref. von H. J. K ü c h l e (auf S. 62 in diesem Heft).

Th. Hel

Das
nicht i
einer V
ist, de
von Po
stellte
nen En
zwei P
Organe
dies di
Er stüt
währe
pocke
diesen
Vorde
Entdec
erkran
hervor

Zur
die **En**
in den
bryona
fermen
dadurc
herstel
blast z
terlich
rionepi
Diese
scheid
dität
weiter
allmäh
tion d
Kreisl
beweg
Toxop
Frucht

Im
infekti
Molek
jenige
als Au
passie
her zu
gehen.

Die
Krank

Die A
von a

Narbens
Sekund
Differen
Mäßig s
mit klei
sekund
Schwer
mit groß
„Unfreie
„Freie" Ta
(Dysonto
„Unfreie
„Freie"

Abb. 3:
Koordina
in einer

Das Neuartige an den Greggschen Beobachtungen liegt nun nicht in der Erkenntnis, daß die **diaplazentare Übertragung einer Viruserkrankung** von der Mutter auf das Kind möglich ist, denn die intrauterine Infektion mit Viren, beispielsweise von Pocken und Masern, ist schon seit langem bekannt. So stellte *Virchow* bereits 1867 über die Ursachen einer angeborenen Enzephalitis fest: „Bis jetzt kann ich mit Bestimmtheit nur zwei Prozesse angeben, bei denen das Gehirn gleich anderen Organen vor der Geburt entzündlich befallen wird, es sind dies die akuten Exantheme namentlich Pocken und Syphilis." Er stützte sich dabei auf Mitteilungen, nach denen Frauen, die während der Schwangerschaft an Pocken erkrankt waren, ein pockennarbiges Kind zur Welt brachten. Im Gegensatz zu diesen Fällen, bei denen eine spezifische fötale Erkrankung im Vordergrund stand, liegt die Besonderheit der *Gregg*schen Entdeckung in der Tatsache, daß eine so harmlose Viruserkrankung wie Röteln auch schwere kindliche Mißbildungen hervorruft.

Zur Erklärung dieser Zusammenhänge ist ein Hinweis auf die **Entwicklungsvorgänge in der Plazenta** notwendig. Schon in den frühen Stadien der Entwicklung läßt sich von dem Embryonalknoten der Trophoplast abtrennen, dessen Zellen durch fermentative Wirkung die Uterusschleimhaut auflösen und dadurch einen engen Kontakt mit dem mütterlichen Gewebe herstellen. Mit dem Auftreten der Blutgefäße wird der Trophoblast zum Chorion, aus dem sich die Plazenta entwickelt. Mütterlicher und kindlicher Blutkreislauf bleiben durch das Chorionepithel während der ganzen Schwangerschaft getrennt. Diese semipermeable Membran nimmt Nährstoffe auf und scheidet Abbaustoffe aus. In den ersten Monaten der Gravidität liegen zwischen mütterlichem und fötalem Kreislauf weitere Zellschichten, die mit Fortdauer der Schwangerschaft allmählich abgebaut werden. Die fortschreitende Degeneration der Scheidewände zwischen fötalem und maternellem Kreislauf bietet eine Erklärung dafür, weshalb selbst eigenbewegliche pathogene Mikroorganismen wie Spirochäten oder Toxoplasmen erst in der zweiten Hälfte der Gravidität auf die Frucht übergehen können.

Im Gegensatz hierzu spielt die Plazentaschranke bei Virusinfektionen offensichtlich keine Rolle. Dies dürfte mit der Molekülgröße des Virus zusammenhängen, die im Bereich derjenigen Eiweißkörper liegt, welche zum Wachsen der Frucht als Aufbaumaterial von Körpereiweiß ungehindert die Plazenta passieren müssen. Mütterliche Viruserkrankungen können daher zu jedem Schwangerschaftszeitpunkt auf das Kind übergehen.

Die Frage, warum in dem einen Falle eine dem spezifischen Krankheitsbild ähnliche Reaktion des Föten auftritt und im anderen Falle es zu schweren mißbildungsähnlichen Entwicklungsstörungen kommt, läßt sich nur beantworten aus dem Entwicklungsstand der Frucht. Nach *Goerttler* sind während der Kyematogenese verschiedene Stadien zu unterscheiden: Die Blastogenese dauert etwa bis zu 15 Tagen nach der Befruchtung und ist gekennzeichnet durch den Eitransport und die provisorische Nidation in die Unterusschleimhaut. Dann folgt im allmählichen Übergang die Embryogenese, in welcher sich die wichtigsten bleibenden Organe differenzieren. Etwa gegen Ende des 3. Schwangerschaftsmonats geht sie über in die Fötalentwicklung, in der vorwiegend die Ausreifung der Frucht stattfindet.

Für die **Folgen einer intrauterinen Virusinfektion** ist nun der Schwangerschaftstermin von ausschlaggebender Bedeutung. Im Embryonalstadium wird nämlich eine in fortgesetzter Zellteilung befindliche Frucht getroffen. Da sich die Noxen an dem für die primitive Organogenese notwendigen Aufbaumaterial vollziehen, muß es zwangsläufig zu Entwicklungsstörungen an den kindlichen Organen kommen. Je nach dem Entwicklungsstand der Frucht werden ein oder mehrere Organe getroffen oder es entstehen derartige Bildungsfehler, daß der Embryo zu einem mehr oder minder frühen Zeitpunkt abstirbt.

Eine Erklärung dafür, warum je nach dem Schwangerschaftstermin das Virus einmal die Anlage der Augen, des Innenohres, der Zähne, des Herzens, manchmal auch mehrere Anlagen trifft, bietet die folgende Abbildung von *Bickenbach*, in der die Entwicklungszeit der verschiedenen Organe in den ersten Schwangerschaftsmonaten aufgezeigt ist.

Entwicklungszeit in Wochen:

Schäden: 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12

1. Gehirn
2. Auge
3. Herz
4. Extremitäten
5. Zähne
6. Ohr
7. Lippe
8. Gaumen
9. Bauch

[8] Adrenalin = Nebennierenhormon

Abb. 4: Die Entwicklungszeit bestimmter Organe in den ersten Lebenswochen bestimmt ihre spezifische Anfälligkeit für exogene Schädigungen während der Embryogenese (nach Bickenbach).

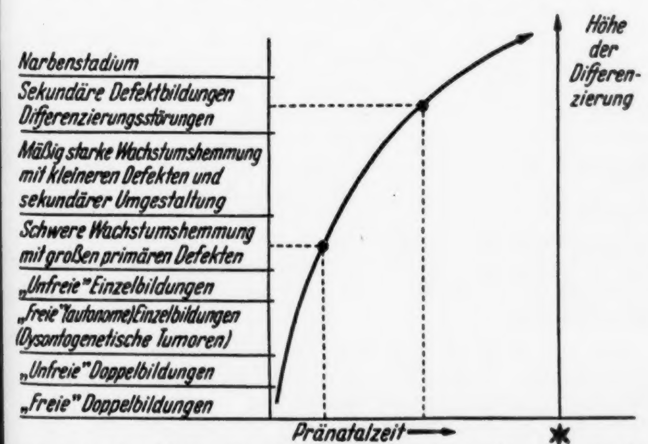


Abb. 3: Aus dem Schnittpunkt zweier aufeinander senkrecht stehender Geraden des Koordinatenkreuzes mit der Kurve lassen sich bei einer bestimmten Mißbildung die in einer bestimmten Pränatalzeit möglichen Schädigungen des Keimes ablesen (nach Goerttler).

Bourquin konnte das Übereinstimmen des Zeitpunktes der mütterlichen Infektion mit dem Zeitpunkt der Entwicklung des jeweils geschädigten Organes nachweisen. Er stellte deshalb einen „Fahrplan" auf, nach dem aus dem klinischen Bild, insbesondere den befallenen Organen, der Termin bestimmt werden kann, zu dem die Virusinfektion stattgefunden hat. So kommt es beispielsweise bei einer mütterlichen Viruserkrankung um den 36. Tag der Gravidität zu Linsentrübungen, um den 46. Tag zu Herzmißbildungen und um den 62. Tag zu Defekten des Cortischen Organes.

Nach Abschluß der Embryogenese, also während der Fötogenese, äußern sich die intrauterinen Virusinfektionen jedoch wesentlich anders. Mit fortschreitender Entwicklung der Organe ähneln nämlich die Reaktionen des Kyems auf alle pathogenen Mikroorganismen nach und nach denen der postnatalen Pathologie. Eine allerdings noch fötale entzündliche Reaktion ist nach den Untersuchungen von *Rössle* frühestens im 7. Schwangerschaftsmonat möglich. Von dem Reaktionsvermögen des Föten hängt auch die Prognose einer Virusinfek-

tion in den letzten Schwangerschaftsmonaten ab. Manche Viren, wie etwa die Pocken, führen zu schweren spezifischen Erkrankungen; bei anderen, beispielsweise Masern oder Rubeolen, bleibt ähnlich wie beim jungen Säugling jegliche Krankheitsreaktion aus.

Ein auffälliges Merkmal der Virusembryopathien besteht darin, daß nur ganz bestimmte Organe befallen werden, während andere zu gleicher Zeit in der Entwicklung befindliche Organanlagen niemals betroffen sind. Zum Verständnis dieser Organspezifität seien einige grundsätzliche Bemerkungen über die Wachstumsbedingungen von Viren gestattet.

Bekanntlich wachsen Viren ausschließlich intrazellulär. Auch in vitro lassen sie sich niemals in zellfreien Medien, sondern nur auf lebenden Zellen züchten. Nach *Töndury* spricht die Mutationsfähigkeit der Viren „ähnlich wie bei den Genen dafür, daß es sich um Mikroorganismen handelt, die das Vermögen verloren haben, die für Wachstum und Ernährung wichtigen Faktoren selbst herzustellen. Sie können deshalb nur noch innerhalb geeigneter Zellen wachsen, wo sie die für das Wachstum erforderlichen Substanzen und Fermentsysteme vorfinden. Die durch Viren verursachten Zellschäden sind vielleicht in der Abzweigung wichtiger Stoffe und Fermente von ihrer normalen Funktion in der Wirtszelle begründet". Über die Streitfrage, ob Viren der belebten oder unbelebten Natur zuzurechnen sind, brauchen wir uns hier nicht auseinanderzusetzen. Aber die embryonalen Zellen bilden wegen ihres intensiven Stoffwechsels einen so günstigen Nährboden, daß zur Züchtung von Viren in vitro häufig Embryonalgewebe benutzt wird.

Für das intrauterin übertragene Virus scheint ein günstiger Nährboden jedoch nur bei bestimmten embryonalen Organanlagen vorhanden zu sein. Die **Prädilektionsstellen der Virusembryopathie** sind in erster Linie die Epithelzellen der Linsen, die Sinneszellen des Innenohres und die Amenoblasten der Zahnanlagen. Das Gemeinsame dieser Zellsysteme besteht in ihrer epithelialen Herkunft, ferner, daß sie sich ohne Mitbeteiligung von Mesenchym entwickeln, gefäßlos sind und sich durch einen sehr intensiven Nukleoproteidstoffwechsel, chemisch durch einen hohen Ribonukleinsäuregehalt, auszeichnen. Damit bieten sie für den Erreger besonders günstige Wachstumsbedingungen. Diese sind jedoch nicht immer gleich. Von älteren entwicklungsphysiologischen Experimenten wissen wir, daß jedes Organ in bestimmten Entwicklungsstadien besonders empfindlich ist und auf innere und äußere Noxen mit irreversiblen Störungen reagiert. Für jede embryonale Schädigung spielt diese Phasenspezifität eine große Rolle. Durch vergleichende Untersuchungen von jüngeren und älteren virusgeschädigten Embryonen konnte *Töndury* nachweisen, daß das Virus in den befallenen Organanlagen so lange unwirksam blieb, wie keine besonderen Entwicklungsleistungen von den Zellen verlangt wurden. Eine Reaktion auf das Virus und histologische Veränderungen waren erst erkennbar, wenn die Stoffwechselvorgänge in den sich differenzierenden Zellen den Zustand höchster Aktivität erreichten.

Neben der von dem Entwicklungsstand der embryonalen Organanlage abhängigen Reaktionsweise ist jedoch noch die **Wirkungsweise des Virus** von Bedeutung. Nach *Töndury* „gibt es Viren von langsamer Wirkung. In diesem Falle ist der primäre Effekt immer eine Hyperplasie, erst sekundär kommt es zu Destruktionen, an welche sich schließlich als Reaktion der Nachbarschaft auf den Krankheitsherd eine Entzündung anschließt". Andere Virusarten entfalten eine explosive Wirkung. Diese ist auch festzustellen, wenn nicht mehr teilungsfähige Zellen befallen werden. Hierbei „besteht schon die erste Reaktion der Zellen in Destruktion und Nekrose".

Den Unterschied zwischen einer langwährenden und einer explosiven Einwirkung auf die Gewebe bei verschiedenen Virusarten konnte *Töndury* durch seine vergleichenden histologischen Studien an menschlichen Keimlingen beweisen, deren Mütter zu Beginn der Gravidität Rubeolen oder Poliomyelitis durchgemacht hatten.

Die Untersuchung von verschiedenaltrigen Kyemen, bei welchen die mütterliche Rubeoleninfektion zwischen 17 und 232 Tage zurücklag, ergab, daß die Zerstörungsprozesse in den Linsen zeitlich nicht beschränkt waren. Die Degenerationsprozesse fanden sich angedeutet bereits bei den jüngsten Embryonen. Sie nahmen während der ganzen Schwangerschaft zu und blieben so lange wirksam, als Linsenfasern vorhanden waren. Eine Erklärung hierfür bringt nach *Töndury* die Embryonalentwicklung des Linsenepithels. Dessen Zellen „bilden im Bereich des Äquators die Matrix der wachsenden Linse. Hier kommen Mitosen vor. Von den bei den Teilungen entstehenden zwei Zellen verliert die eine ihre Teilungsfähigkeit, rückt in die Reihe der Fasern ein und wächst zu einer Faser aus. In dieser Weise wird das Virus auf die zu Linsenfasern auswachsenden Zellen übertragen". Die langwährende Schädigung in der Linse entspricht auch den klinischen Beobachtungen, nach denen der Auflösungsprozeß noch nach der Geburt fortschreitet, so daß aus einer zentralen Katarakt eine Cataracta totalis wird.

Die gleichzeitig durchgeführten histologischen Untersuchungen des Innenohres und der Zahnanlagen bestätigten vor allem die Phasenspezifität der intrauterinen Virusschädigungen. Wie bereits die Abbildung über den Entwicklungsstand der verschiedenen Organe demonstriert, setzen die Differenzierungsvorgänge der Linsenanlagen wesentlich früher ein als die der Ohr- und Zahnanlagen. Entsprechend waren auch die von *Töndury* gefundenen destruktiven Prozesse an den verschiedenen Organen sehr unterschiedlich. Während die Linse schon bei den jungen Keimlingen erste Zerfallserscheinungen und bei den älteren tropfige Entmischung und vakuoläre Veränderungen des Zytoplasmas mit nachfolgenden Zellkernpyknosen und Austropfen der Zellen erkennen ließen, waren Veränderungen am Innenohr und am Zahnschmelz nur bei den älteren Kyemen zu finden. Bei diesen waren also die Linsen schon hochgradig geschädigt, während das Innenohr und die Zahnanlage erst geringere Veränderungen aufwiesen. Im Gegensatz zu den Zerstörungsprozessen an den Organen der rubeolengeschädigten Keimlinge, welche erst mit fortschreitender Schwangerschaft immer deutlicher wurden, waren die pathologischen Befunde an den Organen der poliomyelitisgeschädigten Kyeme schon neun Tage nach Ausbruch der mütterlichen Erkrankung hochgradig ausgeprägt. Das Poliomyelitisvirus entfaltete also eine sehr explosive Wirkung, die schon nach kurzer Zeit zu schweren Veränderungen an den Linsen führte und setzte im Endeffekt innerhalb kurzer Zeit eine gleich schwere Schädigung wie das Rubeolenvirus nach einem längeren Zeitraum.

Ein weiterer Unterschied zwischen Rubeolen- und Poliomyelitisvirus liegt schließlich noch in der Schwangerschaftsperiode, in welcher das Kyem gefährdet ist. Während z. B. das Rötelnvirus nach unseren bisherigen Kenntnissen jenseits der 12. Schwangerschaftswoche kaum mehr eine Störung der Linsenentwicklung verursacht, konnte *Töndury* bei den durch Poliomyelitisvirus geschädigten Kyemen hochgradige Linsenveränderungen feststellen, obwohl die Mütter erst in der 11. bis 15. Schwangerschaftswoche erkrankt waren. Er versuchte die längere Einwirkungsmöglichkeit des Poliomyelitisvirus gegenüber dem Rubeolenvirus mit der Größe der Viren zu erklären, denn Poliomyelitisvirus gehört zu den kleinsten, Rubeolenvirus zu den großen Viren. „Das kleinere Virus hat offenbar noch die Fähigkeit, durch die Linsenkapsel zu dringen, während das große nur so lange in die Linsen einzudringen vermag, wie sie kapsellos sind oder erst eine sehr zarte Kapsel besitzen."

Die von *Gregg* inaugurierten Erkenntnisse über die Virusembryopathie wurden in den letzten Jahren auch auf andere Schädigungsmöglichkeiten des Kyems ausgedehnt. Und es darf heute als erwiesen gelten, daß das Kyem in den ersten vier Schwangerschaftsmonaten gegenüber vielfältigen Schädigungen (Dysvitaminosen, Sauerstoffmangelzustände, Dyshormonosen, Strahleneinwirkungen usw.) besonders empfindlich

ist. Damit ergeben sich für das ärztliche Verhalten in der Schwangerschaftsbetreuung bedeutsame Schlußfolgerungen, von denen im Rahmen unserer Betrachtung über die Virusembryopathien vor allem die **Prophylaxe** hinsichtlich der Infektionsverhütung und -bekämpfung in den ersten Schwangerschaftsstadien erwähnt werden soll.

Zur Orientierung für die Praxis seien die Inkubationszeiten der wichtigsten Viruserkrankungen tabellarisch untereinandergestellt, wobei insbesondere das Maximum der Inkubation zu beachten ist.

Masern normiert **11** Tage;
Rubeolen 14—**23** Tage, meist 17 Tage;
Poliomyelitis 3—**15** Tage;
Varizellen 12—**28** Tage, meist 16—17 Tage;
Ringelröteln 7—**14** Tage;
Herpes zoster 7—**18** Tage;
Infektiöse Mononukleose 4—**12** Tage;
Hepatitis epidemica 2—4, höchstens **6** Wochen;
Myalgia epidemica Bornholm 2—**14** Tage;
Mumps 11—**21** Tage, meist 18 Tage.

Falls in der Umgebung also eine Viruserkrankung auftritt, wäre u. U. eine Isolierung der frühgraviden Mutter von inkubierten Kindern anzuraten.

Eine weitere ärztliche Frage betrifft die **Prognose** der embryopathischen Schädigung nach mütterlichen Viruserkrankungen während der Schwangerschaft. Hier lassen sich in der Literatur keine einheitlichen Angaben finden. *Gregg* und *Swan* nahmen an, daß mütterliche Rubeolen während des 1. Schwangerschaftsmonats zu 100%, während des 2. zu 80% und im 3. Monat zu 50% zu Embryopathien führen. Diese Ansicht stimmt in etwa überein mit der von *Wesselhoeft*, der nach mütterlichen Röteln im 1. Trimenon einen Prozentsatz von 84,1% mißgebildeten Kindern errechnete. Auf Grund seiner Untersuchungen nach einer Rötelnepidemie in Queensland kam jedoch *Patrick* zu dem Ergebnis, daß mütterliche Rubeolen im 1. Schwangerschaftsdrittel nur in 50% der Fälle eine Kyemschädigung verursachten. Amerikanische und europäische Autoren wie *Fox, Bortin, Grönvall* und *Selander* errechneten jedoch wesentlich niedrigere Mißbildungsquoten. Die augenfällige Diskrepanz zwischen den australischen Autoren von 70 bis 100% und denen anderer Länder, welche lediglich bei 10 bis 24% der Kinder Mißbildungen feststellen konnten, veranlaßte *Pitt* 1951 das Krankengut und die statistischen Angaben von *Swan, Collins* und *Patrick* zu überprüfen. Er stieß dabei auf Ungenauigkeiten und statistische Fehler und gelangte bei Anlegung eines strengen Maßstabes zu der Feststellung, daß auch bei der australischen Rötelnepidemie nur bei etwa 10—25% der Neugeborenen konnatale Schäden nach mütterlicher Rubeoleninfektion im 1. Schwangerschaftstrimenon aufgetreten waren.

Auf Grund dieser Berechnungen und im Hinblick auf die von *Martini* in einer Übersicht über die in Lateinamerika und von *Sundal* in den nordischen Ländern publizierten Virusembryopathien halten wir die Annahme für gerechtfertigt, daß eine mütterliche Viruserkrankung in den ersten vier Schwangerschaftsmonaten etwa in 20—40% der Fälle zu embryopathischen Schädigungen führt. Die Quote ist entsprechend dem Stand der Organentwicklung in den ersten beiden Schwangerschaftsmonaten höher als im dritten und vierten.

Hinweise dafür, warum in dem einen Falle ein mißgebildetes, in dem anderen Falle ein gesundes Kind zur Welt kommt, ergeben sich aus dem Zusammenspiel der verschiedenen Faktoren: Wirkungsmechanismus und Größe des Virus, Zeitpunkt der Gravidität sowie das Reaktionsvermögen des Kyems; insbesondere Organaffinität und Phasenspezifität.

Zum Abschluß sei noch auf die Schwierigkeiten der Klärung hingewiesen, ob eine angeborene Mißbildung erblich oder durch einen exogenen Schaden während der Schwangerschaft bedingt ist. Hier darf vielleicht noch die vergleichende Betrachtung von *Töndury* über die **Wirkung von Genen und Virus** erwähnt werden. „Der primäre Effekt eines Gens ist ein chemischer. Er ist an ein bestimmtes Substrat gebunden und unterliegt damit auch einer zeitlichen Ordnung. Ein Gen greift entweder unmittelbar an den Körperzellen selber ein und verändert damit die Reaktionsfähigkeit eines Gewebes ganz allgemein oder es löst in ganz bestimmten Organen die Bildung von Wirkstoffen aus, die nun ihrerseits die Entwicklung anderer Zellen und Organe bestimmen." „Viren sind Körper, die nach Größe, Chemismus und Reproduktionsfähigkeit mit Genen vergleichbar sind. Sie sind Krankheitserreger und vermehren sich nur in lebenden Zellen unter Wahrung ihrer Spezifität." „Viren und Gene können Entwicklungsprozesse beeinflussen, indem sie in Stoffwechselvorgänge eingreifen. Die Auswirkung ist in beiden Fällen phasenspezifisch, d. h. sie wird in dem Moment sichtbar, in welchem die in Frage stehenden Organe einen Zustand höchster Aktivität erreicht haben."

Ein Unterschied zwischen den gen- und den virusbedingten Schädigungen besteht allerdings in der **Organaffinität.** Die Wirkungen der Erbfaktoren beziehen sich im allgemeinen auf mehrere Organe oder innerhalb eines Organs auf das gesamte Organ. Hier kann vielleicht der Ophthalmologe durch die klinische Untersuchung zur Aufklärung von Mißbildungen beitragen bei der Feststellung, ob die Schädigungen am Auge in erster Linie die Linse und nur sekundär andere Organe betreffen oder ob gleichzeitig mehrere primäre Störungen der verschiedenen Augenpartien vorliegen.

Einer besonderen Erwähnung bedarf schließlich noch die **Schwangerschaftsanamnese.** Aus eigenen Erfahrungen wissen wir, daß die einfache Frage, ob die Mutter in den ersten Schwangerschaftsmonaten krank war, in der Regel verneint wird. Erst wenn man sich die Mühe macht und aus dem Datum der letzten Menstruation bzw. der Geburt die Schwangerschaftstage errechnet, an denen etwa die intrauterine Schädigung des Auges, des Ohres oder des Herzens erfolgt sein muß, kommt man in manchen Fällen auf Erkrankungen oder andere Ereignisse (Operationen etz.), die dem Gedächtnis der Mutter entfallen waren.

Betrachten wir die vorstehenden Ausführungen über die Virusembryopathien im Zusammenhang, dann dürfen wir feststellen, daß die Beobachtungen von *Gregg* über die Rötelnembryopathien eine wesentliche Bereicherung unserer Kenntnisse über die Ursachen für die hohe intrauterine Sterblichkeit gebracht haben. Hierdurch gewannen die in jahrzehntelanger Grundlagenforschung erworbenen Befunde der Embryologie eine große Bedeutung für die Klinik. Das Bemerkenswerte an den *Gregg*schen Ergebnissen dürfte jedoch darin liegen, daß dieser Fortschritt ausschließlich der schlichten klinischen Beobachtung zu verdanken war, in einer Zeit, in der man vielfach glaubt, Fortschritte auf dem Gebiete der Medizin nur durch eine differenzierte Laboratoriumsdiagnostik zustande zu bringen.

Schrifttum: Babonneix: Gaz. hôp., 85 (1912), S. 522. — Bamatter, F.: Répercussions sur l'enfant des maladies infectieuses de la mère pendant la grossesse. Verlag S. Karger Basel (Suisse). — New York (1949). — Bickenbach, W.: Arch. Gynäk., 186 (1955), S. 370; Geburtsh. u. Frauenheilk. (1958), S. 430. — Bourquin, J. B.: 146 p. Paris: François 1948. Thèse, Genf (1948). — Büchner, F.: Münch. med. Wschr., 97 (1955), S. 1673. — Doll, E.: Mschr. Kinderheilk., 77 (1955), S. 103. — Fox, M. J. a. Bortin, M.: J. Amer. med. Ass., 130 (1946), S. 568. — Fox und Mitarb.: Lancet I (1948), S. 746. — Forgács, J., Kovács, L. u. Jegesi, L.: Orv. Hetil. (1954), S. 346. — Franceschetti, A., Bamatter, F. et Bourquin, J. B.: Helv. paediat. Acta, 2 (1947), S. 339. — Greeberg u. Beilly: Amer. J. Obstet., 57 (1949), S. 805. — Goerttler, K.: Virchow's Arch. path. Anat., 330 (1957), S. 35. — Gregg, N. McA.: Trans. ophthal. Soc. Aust., 3 (1941), S. 35. — Gregg, N. McA.: Trans. ophthal. Soc. Aust., 4 (1944), S. 119. — Gregg, N. McA.: Med. J. Aust., 32 (1945), S. 313. — Gregg, N. McA.: Med. J. Aust., 32 (1945), S. 503. — Gregg, N. McA., Vickery, D., Heseltine, M., Ramsey Beavis, W, Meyers, E. a. Machin, A. E.: Med. J. Aust., 32 (1945), S. 122. — Grönvall, H. et Selander, P.: Nord. med., 37 (1948), S. 409. — Grosser, O.: Frühentwicklung, Eihautbildung und Plazentation. Verlag J. F. Bergmann, München (1927). — Günther, F. E.: Arch. Kinderhk., 144 (1952), S. 152. — Günther, F. E.: Südwestdtsch. Ärztebl., 7 (1952), S. 61 u. 87. — Günther, F. E.: Mschr. Kinderhk., 101 (1953), S. 385. — Hagströmer: Acta paediat. (Stockh.), 35 (1948), S. 242. — Hellbrügge, Th.: Ann. paediat., Basel, 179 (1952), S. 226. — Hellbrügge, Th.: Ärztl. Praxis, 4 (1952), Nr. 24. — Hellbrügge, Th.: Süddtsch. Hebammen-Ztg., 52 (1955), S. 129. — Hellbrügge, Th.: Konnatale Toxoplasmose. Werk-Verlag Dr. Edmund Banaschewski, München-Gräfelfing (1957). — Henckel, H.: Med. Klin., 44 (1949), S. 1475. — Henckel, H.: Kinderärztl. Praxis, 18 (1950), S. 34. — Hutinel: Path. infant., 8 (1911), S. 105. — Kühnke, F.: Arch. Kinderhk., 145 (1952), S. 203. — Laforet u. Lynch: N. England J. Med., 236 (1947), S. 534. — Laplane u. Mitarb.: Arch. franç. pédiat., 7 (1950), S. 530. — Leary: zit. n. Klebanow, Med. Klin., 39 (1950), S. 1233. — Lorant, P.: Wien. klin. Wschr., 10 (1957), S. 171. — Martini: Obstet. latino-amer., 12 (1954), S. 271, 357, 422 u. 495. — Müller, H. K. u. Schäffer, H.: Bericht über d. 55. Zusammenkunft d. Dtsch. Ophthalm. Ges. in Heidelberg (1949), S. 364. — Müller, H. K.: Med. Klin., 47 (1952), S. 611. — Murphy, D. P.: Congenital Malformations. Philadelphia (1939), zit. n. Thalhammer. — Nager, F. R.: Pract. oto-rhino-laryng. (Basel), 14 (1952), S. 337. — Pache, H. D.:

Münch. med. Wschr., 94 (1952), S. 1593. — Patrick, P. R.: Med. J. Aust., 35 (1948), S. 421. — Pfaundler von, M.: Z. Kinderhk., 57 (1935), S. 185; 60 (1939), S. 467; 62 (1941), S. 351; 63 (1942), S. 3. — Pitt: Med. J. Aust., 1 (1951), S. 233. — Rindge, L.: New England J. of Med., 256 (1957), S. 281. — Rössle, R.: Schweiz. med. Wschr., 46 (1923), S. 1053. — Szász, G., Czinkotszky, J., Czikajló, G. u. Hegedüs, O.: Orv. Hetil. (1955), S. 1073. — Schmeiser: Dtsch. Gesd.-Wes., 6 (1951), S. 12. — Schwalbe, E.: Morphologie der Mißbildungen. Gustav Fischer Verlag, Jena (1906). — Stocker, A.: Inaug. Diss., Zürich (1951). — Sundal: Pediat. Univ.-Klin. Bergen. Nord. Med., 50 (1954), S. 991. — Swan, C.: J. Obstet. Gynaec. Brit. Emp., 56 (1949), S. 341 u. 591. — Swan, C., Tostevin, A. L., Moore, B., Helen Mayo a. Black, G. H. B.: Med. J. Aust., 31 (1944), S. 409. — Swan, C., Tostevin, A. L., Helen Mayo a. Black, G. H. B.: Lancet I (1944), S. 615. — Swan, C. a. Tostevin, A. L.: Med. J. Aust., 33 (1946), S. 645. — Swan, C., Tostevin, A. L. a. Black, G. H. B.: Med. J.. Aust., 33 (1946), S. 889. — Thalhammer, O.: Arch. Kinderhk., 145 (1952), S. 100. — Töndury, G.: Dtsch. med. Wschr., 77 (1952), S. 1211. — Töndury, G.: Zwölfter Jahresbericht der Schweiz. Ges. f. Vererb. Forsch., Archiv der Julius-Klaus-Stiftung für Vererb. Forsch., Sozialanthropologie u. Rassenhygiene, 27 (1952), S. 171. — Töndury, G.: Helv. paediat. Acta, 7 (1952), S. 105. — Töndury, G.: Geburtsh. Frauenhk., 12 (1952), S. 865. — Töndury, G.: Schweiz. med. Wschr., 87 (1957), S. 809. — Virchow, R.: Virchow's Arch. path. Anat., 38 (1867), S. 134. — Wesselhoeft: N. Engl. J. Med., 240/7, 258 (1949). — Wiedemann, H. R.: Ärztl. Wschr., 5 (1950), S. 453. — Wolff, J.: Dtsch. med. Wschr., 74 (1949), S. 1444.

Anschr. d. Verf.: Priv.-Doz. Dr. med. Th. Hellbrügge, Univ.-Kinder-Poliklinik, München 15, Pettenkoferstr. 8a.

DK 616.988 - 056.716

Aus dem Institut für experimentelle Medizin und Chirurgie der Universität Montréal/Canada (Direktor: Prof. Dr. med. Dr. h. c. *H. Selye*)

Zur experimentellen Pathologie der Myokarditiden*)

von HANS SELYE

Zusammenfassung: Es werden die Beziehungen zwischen den verschiedenen Typen von Myokarditis (infektiös und nichtinfektiös) und Myokardnekrosen (mit und ohne Koronarverschluß) im Lichte neuerer Untersuchungen des Autors über die humorale Erzeugung und Verhütung experimenteller Kardiopathien besprochen.

Besonders wird hervorgehoben, daß man im Tierversuch durch Behandlung mit gewissen sensibilisierenden Elektrolyten (z. B. Na_2HPO_4, Na_2SO_4, $NaClO_4$) und Steroiden (Kortikoide, Vitamin-D-Derivate) Myokardnekrosen und Entzündungen mit und ohne Koronarverschluß erzeugen kann und daß alle diese, in ihrer Struktur und Ätiologie verschiedenartigen, experimentellen Kardiopathien durch gewisse desensibilisierende Elektrolyte (z. B. $MgCl_2$, KCl) verhütbar sind. Selbst sonst unwirksame Kombinationen von Elektrolyten und Steroiden sensibilisieren den Organismus für die nachfolgende Auslösung von Herznekrosen, Koronargefäßläsionen und Myokarditis durch verschiedene Stressoren (z. B. nervöse Erregung, Trauma, Infektion, Hitze oder Kälte). Diese durch Stress ausgelösten experimentellen Kardiopathien können auch durch KCl oder $MgCl_2$ verhütet werden.

Sogar die akuten Myokardnekrosen, die normalerweise nach intravenöser Injektion proteolytischer Fermente (z. B. Papain, Ficin) entstehen, können durch KCl oder $MgCl_2$ verhütet werden; anscheinend ist die Schutzwirkung dieser Elektrolyte weitgehend unspezifisch.

Die Zusammenhänge zwischen den genannten experimentellen Kardiopathien und gewissen spontanen Herzerkrankungen des Menschen werden besonders bezüglich der sich aus ihnen ergebenden neuen pathogenetischen und therapeutischen Gesichtspunkte diskutiert.

Summary: The relationships between the various types of myocarditis (infectious and non-infectious) and myocardial necrosis (with or without coronary occlusion) are reviewed in the light of the author's recent investigations concerning the humoral production and prevention of cardiopathies.

Special emphasis is placed upon the fact that, by treatment with certain sensitizing electrolytes (e. g. Na_2HPO_4, Na_2SO_4, $NaClO_4$) and steroids (corticoids, vitamin-D derivatives), it is possible to produce, at will, myocardial necroses and inflammation, with or without coronary lesions, in animals, and that the entire gamut of these experimental cardiopathies can be prevented by certain desensitizing electrolytes (e.g., $MgCl_2$, KCl). Even otherwise ineffective combinations of electrolytes and steroids sensitize the organism for the subsequent sudden precipitation of cardiac necroses, coronary lesions and myocarditis by various stressors (e.g., nervous stimuli, trauma, infection, heat or cold). These stress-induced experimental cardiopathies can likewise be prevented by KCl or $MgCl_2$.

Even the acute myocardial necroses that normally occur following the intravenous administration of proteolytic enzymes (e.g., papain, ficin) can be prevented by KCl or $MgCl_2$; apparently, the protective effects of these electrolytes are rather nonspecific.

The relationship between the above-mentioned experimental cardiopathies and certain spontaneous cardiac diseases of man is discussed in view of the possible therapeutic implication of these studies.

Résumé: Les relations entre les divers types de myocardites (infectieuses et non infectieuses) et de nécroses du myocarde (avec ou sans occlusion des coronaires) ont examinées à la lumière des récentes recherches de l'auteur concernant la production humorale et la prévention de cardiopathies expérimentales.

Il est souligné que, par un traitement avec des électrolytes sensibilisateurs (Na_2HPO_4, Na_2SO_4, $NaClO_4$) et certains stéroïdes (corticoïdes, dérivés de la vitamine D), il est possible de produire à volonté des nécroses et inflammations du myocarde, avec ou sans lésions coronaires. De plus, la totalité de ces cardiopathies expérimentales peut être prévenue par certains électrolytes désensibilisateurs ($MgCl_2$, KCl). La combinaison d'électrolytes et de stéroïdes (administrés à des doses par elles-mêmes insufficiantes) sensibilise l'organisme pour la production brutale de nécroses cardiaques, de lésions coronaires et de myocardite par différents agents stressants (stimulux nerveux, trauma, infection, chaud ou froid). Ces cariopathies expérimentales, induites par le stress, peuvent aussi être prévenues par le KCl et le $MgCl_2$.

Même les nécroses aiguës du myocarde, qui apparaissent normalement à la suite de l'administration par voie intraveineuse d'enzymes protélytiques (papaïne, ficine), peuvent être prévenues par le KCl ou le $MgCl_2$. L'effet protecteur de ces électrolytes paraît être plutôt non spécifique.

Ces lésions expérimentales sont discutées en relation avec certaines cardiopathies spontanées de l'homme, en vue d'une application thérapeutique possible.

Über die klinische und experimentelle Pathologie der infektiösen Myokarditiden liegt bereits eine sehr umfangreiche Literatur vor. Es ist wohl bekannt, daß nicht nur bei Sepsis, sondern auch bei einer ganzen Reihe von Infektionskrankheiten (Diphtherie, Fleckfieber, Scharlach usw.) entzündliche Veränderungen im Herzmuskel ziemlich häufig sind, und daß es auch im Tierversuch möglich ist, mit verschiedenen Mikroben und ihren Toxinen experimentelle Myokarditiden zu erzeugen (1, 2). Obwohl man mit Ausnahme der septikämischen Myokarditiden nur selten Krankheitserreger im Herzmuskel nachweisen kann, hat sich der Gedanke doch weitgehend eingebürgert, daß derartige Herzveränderungen unmittelbar durch Bakterien oder ihre Toxine hervorgerufen werden. In einer vor kurzem gehaltenen St. Cyres Lecture ging *Brigden* (3) sogar so weit, kategorisch zu behaupten: „das Wort ‚Myokar d i t i s' soll zweifellos nur für diejenigen Krankheitserscheinungen reserviert sein, die mit großer Wahrscheinlichkeit auf eine infektiöse Pathogenese zurückgeführt werden können." Dieser Standpunkt ist um so merkwürdiger, als bekannterweise Entzündungen im Myokard nicht immer auf die unmittelbare

*) Nach einem am 13. Mai 1958 in München vor dem „Ärztlichen Verein" gehaltenen Vortrag.

Einwirkung von Bakterien oder ihren Giften zurückzuführen sind; es können ja auch bei Verbrennungen und Vergiftungen ähnliche Veränderungen im Herzmuskel entstehen (1).

Sind die nichtinfektiösen Myokarditiden auf einen gemeinsamen pathogenetischen Grundmechanismus zurückzuführen?

Die klassischen Untersuchungen von *Büchner* (4, 5, 6) über die Erzeugung anoxämischer Herzmuskelnekrosen mit nachfolgenden entzündlichen Veränderungen machten es wahrscheinlich, daß Sauerstoffmangel bei der Entstehung von myokarditischen Veränderungen eine wichtige Rolle spielen könnte. Andererseits wurde jedoch wiederholt hervorgehoben, daß die oft subendokardial gelegenen, nichtinfektiösen entzündlichen Veränderungen nach schweren Verbrennungen der diphtheritischen Myokarditis zum Verwechseln ähnlich sind (7, 8), obwohl Verbrennungen angeblich nicht durch Sauerstoffmangel, sondern durch Eiweißzerfallsprodukte und Kapillarschädigung auf den Herzmuskel einwirken.

Bei derartigen Erwägungen ist es besonders wichtig, im Auge zu behalten, daß eine ganze Reihe von Agentien (kaliumfreie Ernährung, Plasmocid, Natriumfluorozetat, Adrenalin, Vasopressin, intravenöse Injektion von proteolytischen Fermenten usw.) nekrotisch-entzündliche Veränderungen im Herzmuskel hervorrufen können (9). Es ist sehr fraglich, ob alle diese so erzeugten Myokarditiden auf einen einheitlichen pathogenetischen Grundmechanismus zurückgeführt werden können. So stellte sich z. B. heraus, daß Blutverlust für die Erzeugung von nekrotisch-entzündlichen Herzveränderungen durch Muskelarbeit prädisponiert (10), während gewisse humoral bedingte Myokarditiden und Herznekrosen durch Aderlaß leicht verhindert werden können (11).

Die Elektrolyt - Steroid - Kardiopathie mit Hyalinisierung („ESKH").

Der erste Hinweis darauf, daß man mit Steroidhormonen unter gewissen Bedingungen eine Myokarditis erzeugen kann, ergab sich kurz nach der Synthese des Desoxykortikosterons (DOC). Es konnte schon damals festgestellt werden, daß Überdosierung mit DOC bei verschiedenen Tierarten — besonders leicht aber bei der Ratte — Periarteriitis nodosa der Kranzgefäße und hyaline Veränderungen mit entzündlicher Granulombildung im Herzmuskel hervorruft. Bei natriumfrei ernährten Tieren konnten derartige Veränderungen mit dem Kortikoidhormon nicht erzeugt werden, während NaCl-Zusätze zur Nahrung (besonders bei einseitig nephrektomierten Tieren) für diese kardiotoxischen Wirkungen des DOC sensibilisierten oder „konditionierten" (19). Ob die so erzeugte Kardiopathie mit der rheumatischen Myokarditis verwandt ist, sei dahingestellt; jedenfalls sind sie strukturell einander sehr ähnlich. Periarteriitis nodosa ist nicht eine gewöhnliche Begleiterscheinung der rheumatischen Myokarditis, doch wird sie von vielen Autoren in die Kategorie der rheumatischen Gefäßerkrankungen eingereiht.

Es ist ferner bemerkenswert, daß die durch DOC experimentell erzeugte Kardiopathie — ebenso wie die rheumatische Myokarditis — zur Ausbildung hyaliner Knötchen führt, die von einem Granulom mit Anitschkow-Myozyten und gelegentlich mehrzelligen Riesenzellen umgeben sind. Im Laufe weiterer Studien konnte dann nachgewiesen werden, daß eine derartige hyalinisierende Myokarditis auch durch andere Mineralokortikoide hervorgerufen werden kann und daß ihre Erzeugung weitgehend vom Natriumgehalt der Nahrung abhängt. Diese experimentelle Herzerkrankung wurde daher als Elektrolyt-Steroid-Kardiopathie mit Hyalinisierung („ESKH") bezeichnet (19).*)

Die durch Kortikoide hervorrufbare Elektrolyt-Steroid-Kardiopathie mit Nekrose („ESKN").

Vor kurzem konnten wir nun feststellen (9), daß man unter bestimmten Umständen (bei allen bisher untersuchten Tierarten) durch gewisse Kortikoide (Cortison, halogenierte Cortisonderivate, Mischungen von Desoxykortikosteron und Cortisol) und insbesondere durch das 2α-Methyl-9α-Chlorocortisol (Me-Cl-COL) akut-tödliche, makroskopisch leicht sichtbare, infarktartige Myokardnekrosen hervorrufen kann, die dann sekundär zu entzündlichen Veränderungen Anlaß geben. An sich erzeugen diese Steroide keine Herzläsionen; aber wenn kortikoid-behandelte Tiere gleichzeitig peroral gewisse Natriumsalze (NaH_2PO_4, Na_2HPO_4, $NaClO_4$, Na_2SO_4) erhalten oder einem Stressor (eiskalte oder heiße Bäder, Fesselung, Knochen- oder Muskeltrauma, verschiedene Gifte) ausgesetzt werden, so entstehen Myokardnekrosen und Myokarditis. Wir wissen noch nicht, warum sonst gut verträgliche, nicht toxische Mengen gewisser Natriumsalze in dieser Beziehung ebenso wie Stressoren wirken. Vielleicht ist der intermediäre Stoffwechsel von Kortikoiden oder von Natriumsalzen unter Stress so verändert, daß sich eine pathogene Wechselwirkung zwischen den entstandenen Natriumverbindungen und Kortikoidsubstanzen ausbildet. Jedenfalls gelang es aber, die massiven Herzläsionen der ESKN, wie immer sie auch erzeugt wurde, durch $MgCl_2$ oder KCl zu verhindern (9). Da wahrscheinlich Elektrolyte auch bei gewissen Herznekrosen und Myokarditiden des Menschen eine pathogene (respektive prophylaktische) Wirkung ausüben können, ist es auch vom praktisch-klinischen Standpunkte aus nicht uninteressant, die Pathogenese dieser sogenannten Elektrolyt-Steroid-Kardiopathie mit Nekrose („ESKN") weiter aufzuklären.

Die durch Steroide der Vitamin-D-Gruppe hervorrufbare nekrotisierende Elektrolyt-Steroid-Kardiopathie.

In diesem Zusammenhang untersuchten wir dann eine andere Kardiopathie, nämlich die Herzverkalkung und nekrotisierende Myokarditis, die durch kombinierte Behandlung mit gewissen Elektrolyten und Steroiden der Vitamin-D-Gruppe erzeugt werden kann und daher auch als eine Variante der ESKN angesehen wird (9).

Schon vor mehr als 30 Jahren zeigten unsere ersten histologischen Untersuchungen über die D-Hypervitaminose (die seinerzeit mit dem bestrahlten Ergosterin-Präparat „Vigantol" ausgeführt wurden), daß man mit großen Dosen derartiger Steroide bei Ratten eine Mediaverkalkung der Kranzgefäße sowie Kalkablagerungen in Herzmuskelfasern hervorrufen kann. Gleichzeitig entstanden auch Verkalkungen in anderen Organen, besonders in Niere, Lunge, Magen-Darm-Trakt und Skelettmuskulatur (13, 14). Später wurde festgestellt, daß man ähnliche Veränderungen auch mit anderen Mitgliedern der Vitamin-D-Gruppe, z.B. mit Dihydrotachysterin (DHT), bei den verschiedensten Tierarten erzeugen kann und daß die Intensität dieser Läsionen durch Zusatz von Kalzium- oder Phosphatsalzen zur Nahrung weitgehend verstärkt wird. Die sensibilisierende Wirkung dieser Elektrolyte war nicht unerwartet, da es ja bekannt ist, daß antirachitische Vitamine ihre Wirkungen hauptsächlich durch Beeinflussung des Kalk- und Phosphatstoffwechsels ausüben. Vor kurzem stellten wir jedoch fest, daß Natriumphosphat und Kalziumazetat die DHT-Wirkung auf das Rattenherz nicht nur quantitativ verstärken, sondern auch qualitativ verändern. Während selbst tödliche Dosen von DHT (oder Vitamin D_3) fast ausschließlich Verkalkung des Herzmuskels und der Kranzgefäße erzeugen, entsteht nach kombinierter Behandlung mit Vitamin-D-Derivaten und diesen Salzen eine vorwiegend nekrotisierende, eitrige Myokarditis, die ebenfalls durch KCl und $MgCl_2$ vollständig verhütet werden kann (9).

Ort der Wechselwirkung zwischen den für die ESKN sensibilisierenden und desensibilisierenden Salzen: Wir stellten uns die Frage, ob die Wechselwirkungen zwischen den für Steroide sensibilisierenden und desensibilisierenden Salzen nach peroraler Verabreichung der Elektrolyte nur im Magen-Darm-Trakt selbst stattfinden. Dies ist anscheinend nicht der Fall. Wenn man Ratten mit Me-Cl-COL oder DHT vorbehandelt und dann ein sensibilisierendes Natriumsalz (z. B. NaH_2PO_4) subkutan mittels der „Granulombeuteltechnik" verabreicht, so kann man die hierdurch normalerweise hervorgerufenen schweren Herzläsionen auch durch perorale Verabreichung von KCl oder $MgCl_2$ verhüten (9, 15).

Subendokardiale Myokarditis mit Endokardfibrose und Fibroelastose.

Die klinische Medizin hat uns gelehrt, daß sich beim Menschen entzündliche Prozesse oft scharf in den subendokardialen Schichten des Myokards lokalisieren. Andererseits gibt es

*) In der englischen Literatur „ESCH" (Elektrolyt-Steroid-Cardiopathy characterised by Hyalinization).

Tafel I: Wechselbeziehungen zwischen Mastzellen und elastischen Fasern bei d. experimentellen Myokarditis mit Ausgang in Fibroelastose (Aldehyd-Fuchsin Elastica-Färbung nach Gomori).

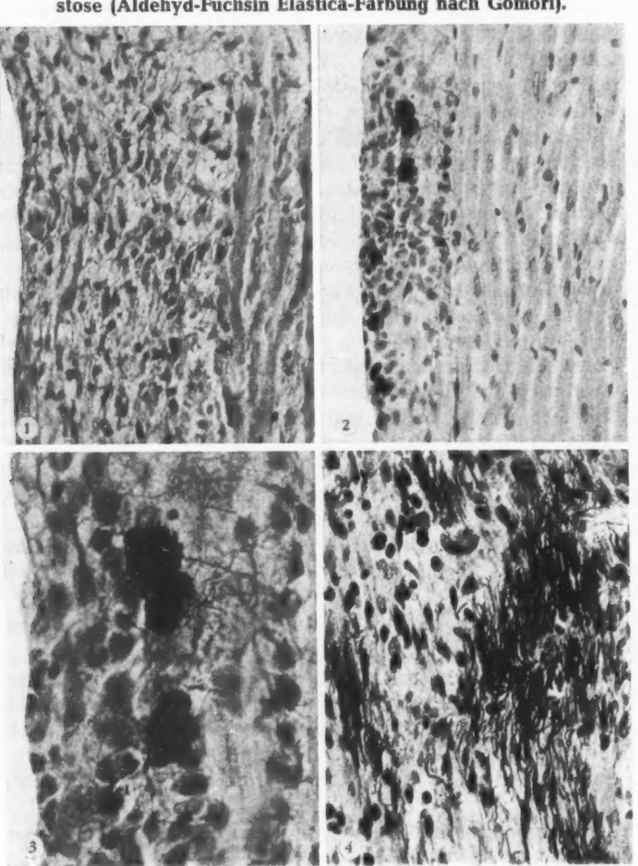


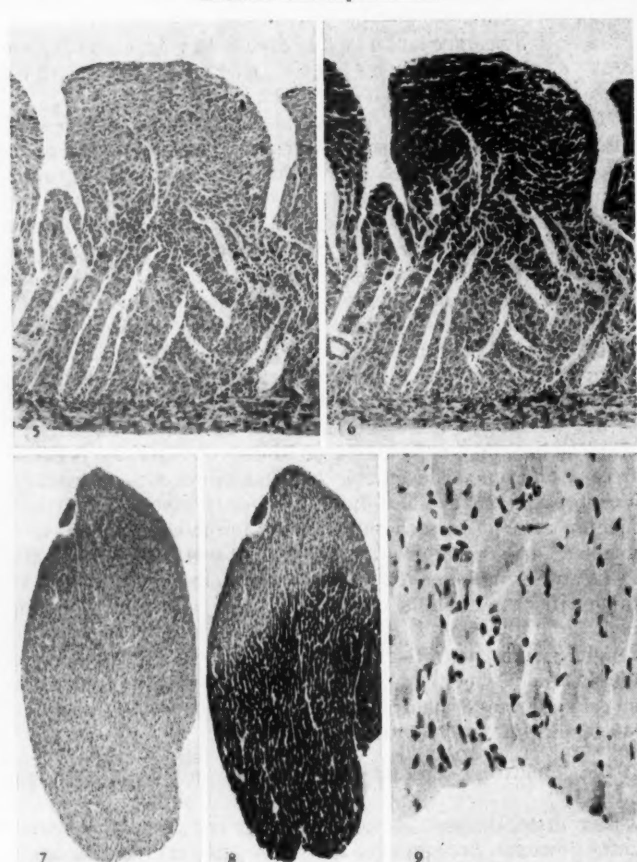
Abb. 1: Frische subendokardiale Nekrose mit entzündlichen Veränderungen im Herzen einer zehn Tage lang mit Me-Cl-COL und $NaClO_4$ behandelten Ratte (Vergr. X 400). Mastzellen und elastische Fasern fehlen vollkommen.

Abb. 2: Dieselbe Region bei einer Ratte, die ebenso wie die in Abb. 1 dargestellte behandelt, aber erst zehn Tage nach Unterbrechung der Behandlung getötet wurde. Man sieht in dem jetzt schon dichteren, entzündlichen Granulom mehrere große Mastzellen und zwischen ihnen feine, gerade noch wahrnehmbare, elastische Fasern, die im Schnitt violett und hier schwarz sind (Vergr. X 400).

Abb. 3: Die drei obersten Mastzellen der Abb. 2 bei stärkerer Vergrößerung. Hier sieht man die Körnchen in den Mastzellen und die feinen, im Entstehen begriffenen, elastischen Fasern viel deutlicher (Vergr. X 1000).

Abb. 4: Eine andere subendokardiale Region der in Abb. 2 dargestellten Ratte. Viele dunkle Mastzellen und ein schon ziemlich dichtes Filzwerk von elastischen Fasern (Vergr. X 400).

Tafel II: Herzmuskelfaserverkalkung als Vorstadium der Myokardnekrose und Myokarditis.



Verschiedene histologische Bilder im Herzmuskel einer mit Me-Cl-COL und Natriumazetat konditionierten Ratte, bei der am 6. Versuchstage durch Fesselung eine nekrotisierende Myokarditis erzeugt wurde.

Abb. 5: Querschnitt durch die gesamte Dicke des rechten Ventrikels mit Ansatz eines Papillarmuskels (Epikard unten, Endokard oben). Bei dieser mittleren Vergrößerung sieht man ohne Spezialfärbung keinerlei pathologische Veränderungen in den Herzmuskelfasern (Hämatoxylin-Eosin, Vergr. X 100).

Abb. 6: Spezialfärbung auf Kalzium eines dem in Abb. 5 unmittelbar folgenden Schnittes. Hier sieht man, daß die Papillarmuskelansätze selektiv fast vollkommen verkalkt sind (v. Kóssa Färbung, Vergr. X 100).

Abb. 7: Großer Papillarmuskel aus dem linken Herzen desselben Tieres. Anscheinend keine strukturellen Veränderungen (Hämatoxylin-Eosin, Vergr. X 50).

Abb. 8: Spezialfärbung desselben Muskels auf Kalzium zeigt, daß die Muskelfasern im unteren Teile des Gesichtsfeldes vollkommen verkalkt sind (v. Kóssa-Färbung, Vergr. X 50).

Abb. 9: Unterste, leicht eingekerbte Region des in Abb. 7 und 8 dargestellten Papillarmuskels. Bei dieser starken Vergrößerung sieht man, daß, obwohl die Muskelfasern noch gut erhalten sind, ihre Kerne schon ziemlich weitgehende strukturelle Veränderungen aufweisen (Hämatoxylin-Eosin, Vergr. X 480). — Diese Veränderung geht gewöhnlich in Nekrose und sekundäre Myokarditis über.

Krankheitsbilder, bei denen gerade diese Schichten selektiv durch eine dicke bindegewebige Schwarte ersetzt werden, wie es bei der „Endomyocardial fibrosis" der angelsächsischen Autoren der Fall ist. Das letztgenannte Krankheitsbild ist anscheinend besonders in gewissen afrikanischen Staaten (3, 16) und in Indien (17) einheimisch. Diese Veränderung könnte vielleicht mit der sogenannten „Endomyokardnekrose" (18) und mit der „Endomyokardialen Fibroelastose" (17) verwandt sein, obwohl diese letztgenannten Kardiopathien als selbständige nosologische Einheiten betrachtet wurden, da bei ihnen Nekrosen, respektive Proliferation von elastischem Gewebe, im Vordergrund stehen.

Jedenfalls konnten wir feststellen, daß bei chronisch mit sehr geringen Dosen von Kortikoiden und sensibilisierenden Na-Salzen behandelten Ratten multiple, nur mikroskopisch faßbare, subendokardiale Herzmuskelfasernekrosen entstehen, die sekundär erst durch entzündliches Gewebe und dann durch eine dicke bindegewebige Schwiele ersetzt werden. Auf diese Weise gelang es, das Bild der Endomyokardfibrose experimentell zu reproduzieren (9). Im Tierexperiment ist also ein direkter Übergang von Nekrose zu Entzündung und dann zur Schwielenbildung, lokalisiert in den subendokardialen Schichten des Herzmuskels, möglich. In neueren Untersuchungen konnten wir zeigen, daß bei der so erzeugten ESKN nach längerer Zeit die fibrösen Schichten durch Mastzellen infiltriert werden und daß sich dann im Bindegewebe zahlreiche elastische Membranen ausbilden. Wir wissen einstweilen noch nichts über eine etwaige Beteiligung der Mastzelleninfiltration beim Entstehen elastischer Fasern; es ist jedoch bemerkenswert, daß sich die Körnchen der Mastzellen und die elastischen Fasern mit verschiedenen Methoden ähnlich färben, was vielleicht auf eine chemische Verwandtschaft zwischen den Produkten der Mastzellen und dem elastischen Gewebe hinweisen könnte (Tafel I).

Herzverkalkung, „Fuchsinophile Degeneration" und Myokarditis.

Eine andere interessante histochemische Eigenschaft der meisten experimentellen Myokarditiden ist die diffuse Kalkimprägnation der Herzmuskelfasern, die den entzündlichen Veränderungen oft vorausgeht. Bei der typischen ESKN — ob sie nun durch Kortikoide und sensibilisierende Natriumsalze oder durch Kortikoide und Stress hervorgerufen wird — geht fast immer eine Herzverkalkung den Nekrosen mit nachfolgender Entzündung voraus.

Es sei besonders hervorgehoben, daß diese „prodromale" oder präparatorische Kalzinose bei gewöhnlichen Färbungen (z. B. mit Hämatoxylin-Eosin) nur ausnahmsweise nachweisbar ist, weil die Kalkkörnchen so fein und staubartig in den Muskelzellen verstreut sind, daß sie sich nicht — wie dies sonst bei massiven Verkalkungen

der Fall ist — mit Hämatoxylin blau färben. Wenn die Gewebe, wie gewöhnlich, in neutraler 10% Formalinlösung fixiert sind, fällt sogar die v.-Kossa-Färbung oft negativ aus. In unserem Institut wurde von *S. Renaud* beobachtet, daß nach Fixierung in neutraler, 70% Alkohol enthaltender Formalinlösung auch diese besonders feinen Kalkniederschläge mit der v.-Kossa-Färbung klar nachgewiesen werden können. Die Abbildungen 5 bis 9 (Tafel II) zeigen besonders deutlich, daß auch sehr intensive, ausgedehnte, aber feinkörnige Verkalkungen, die mit dieser Methode klar darstellbar sind, auf gewöhnlichen Hämatoxylin-Eosin-Schnitten notwendigerweise übersehen werden. Es wäre interessant, auch in der klinischen Pathologie beim Entstehen von Myokardnekrosen und Myokarditiden nach derartigen feinkörnigen Verkalkungen zu fahnden.

Diese Veränderung ist auch insofern bemerkenswert, als die sogenannte „Fuchsinophile Degeneration" (9) — die sich in einzelnen Muskelsegmenten bei der ESKN ausbildet und die möglicherweise mit der als „Basophile Entartung" bezeichneten Veränderung zusammenhängt — auch oft mit Kalkablagerungen innerhalb der befallenen Herzmuskelfasern einhergeht.

Die durch proteolytische Fermente hervorgerufene Kardiopathie.

Im Zusammenhang mit der möglichen klinischen Anwendung einer Elektrolyttherapie und Prophylaxe der Myokarditis ist es besonders wichtig, daß nicht nur die typische ESKN, sondern auch andere, grundverschiedene experimentelle Kardiopathien durch eine derartige Elektrolytbehandlung verhütet werden können. So stellte sich z. B. heraus, daß die nekrotisch-entzündlichen Herzläsionen, die normalerweise nach intravenöser Injektion proteolytischer Fermente (Ficin, Papain) bei Versuchstieren entstehen, auch durch perorale Vorbehandlung von KCl oder $MgCl_2$ fast vollkommen verhindert werden (12). Die prophylaktische Wirkung dieser Salze beschränkt sich also nicht auf die ESKN. Es wären nun klinische Versuche notwendig, um festzustellen, ob auch bei manchen der beim Menschen vorkommenden entzündlichen und nekrotisierenden Kardiopathien KCl oder $MgCl_2$ eine therapeutische oder prophylaktische Wirkung ausüben könnten.

Ausblick.

Aus den hier zusammengefaßten Versuchsergebnissen ist ersichtlich, daß zwischen den verschiedensten nichtinfektiösen Myokarditiden ziemlich enge Beziehungen bestehen. Vom histogenetischen Standpunkt aus betrachtet ist es bemerkenswert, daß gewisse, mit den gewöhnlichen Färbungsmethoden schwer nachweisbare, strukturelle Veränderungen (feinkörnige Verkalkung, fuchsinophile Degeneration, basophile Entartung) und disseminierte Muskelfasernekrosen den Entzündungserscheinungen bei den meisten experimentellen Myokarditiden vorausgehen. Die letzteren wären also im allgemeinen als Sekundärerscheinungen nach primären biochemischen Veränderungen in der Herzmuskelfaser anzusehen.

Vom ätiologischen Standpunkt aus weisen verschiedene experimentelle Kardiopathien auch gewisse einheitliche Charakteristika auf. So wird z. B. der Herzmuskel durch gewisse Kortikoide für die verschiedensten Stressoren (Muskelarbeit, nervöse Erregungen, Kälte, Hitze, traumatischer Schock) derartig „konditioniert", daß alle diese Agentien prinzipiell ähnliche Herznekrosen mit sekundärer Entzündung erzeugen. In diesem Zusammenhang ist es auch merkwürdig, daß man grundverschiedene Kardiopathien (wie z. B. die durch Kortikoide in Kombination mit Natriumsalzen oder durch Dihydrotachysterol in Kombination mit Kalziumsalzen erzeugten, ja sogar die durch intravenöse Injektion proteolytischer Fermente hervorgerufenen) mit denselben desensibilisierenden Salzen (KCl oder $MgCl_2$) verhüten kann. Diese Tatsache weist darauf hin, daß wahrscheinlich bei der Pathogenese verschiedenartiger nichtinfektiöser Myokarditiden gewisse gemeinsame biochemische Prozesse eine Rolle spielen.

Man kann sich nun fragen, inwiefern derartige experimentelle Beobachtungen das Verständnis der Physiopathologie des Herzmuskels und insbesondere die Therapie gewisser Herzkrankheiten des Menschen fördern könnten. Es wird allgemein angenommen, daß nichtinfektiöse Myokarditiden in der Humanmedizin nur selten vorkommen. Ja, wie wir einleitend bemerkten, es wird sogar von manchen angesehenen Kardiologen, z. B. *Brigden* (3, 16), ihre Existenz bezweifelt. Die sogenannte chronische Myokarditis oder Myokardfibrose, die im höheren Alter häufig ist, wird gewöhnlich auf Arteriosklerose zurückgeführt und als Ausheilungserscheinung multipler kleinster Infarkte angesehen. Da bei älteren Leuten eine gewisse Koronarsklerose fast immer vorhanden ist, können wir die Beteiligung vaskulärer Veränderungen bei der Ausbildung derartiger Herzmuskelläsionen nicht ausschließen. Andererseits muß jedoch zugegeben werden, daß auch der Beweis einer notwendigen kausalen Rolle der Arteriosklerose bei der chronischen Myokarditis nicht erbracht werden kann. Jedenfalls steht fest, daß die Ausheilungserscheinungen der experimentellen Kardiopathien (z. B. diejenigen der durch Stress oder durch sensibilisierende Natriumsalze bei mit Kortikoiden konditionierten Tieren erzeugten) der chronischen Myokarditis und Myokardfibrose älterer Menschen morphologisch recht ähnlich sind.

Übrigens bestehen wahrscheinlich enge Beziehungen zwischen den von uns beschriebenen nekrotisierenden Myokarditiden (die ja oft mit massiven Herznekrosen einhergehen) und dem typischen Myokardinfarkt mit Koronarthrombose. Bei der klassischen, mit Kortikoiden hervorgerufenen ESKN sind die Koronargefäße unbeteiligt, jedoch ist demgegenüber die nach Vitamin-D-Derivaten durch Elektrolyte oder Stress hervorgerufene Variante der ESKN durch schwere Koronarsklerose, mit akutem Verschluß von Kranzgefäßästen, charakterisiert. Anscheinend erzeugen Elektrolyte und auch Stressoren Nekrosen ohne vaskuläre Beteiligung im Steroid-konditionierten Herzen, wenn die Herzgefäße normal sind, wie es bei unseren jungen, gesunden Versuchstieren immer der Fall ist. Wenn jedoch die Koronararterien geschädigt sind (z. B. beim Menschen durch Alter, bei unseren Versuchstieren durch Behandlung mit vasotoxischen Vitamin-D-Derivaten), dann reagiert das sensibilisierte Herz auf Stress nicht nur mit Nekrosen, sondern auch mit akuter Exazerbation der bestehenden Koronarläsion, so daß oft ein plötzlicher Verschluß von Herzarterien entsteht.

Wie wir an anderer Stelle gezeigt haben (9), ist übrigens auch beim typischen Herzinfarkt des Menschen ein akuter Koronarverschluß nicht immer morphologisch nachweisbar; andererseits führt ein plötzlicher Verschluß selbst größerer Koronararterienäste nicht immer zum Myokardinfarkt. Es ist auch keinesfalls bewiesen, daß beim typischen Herzinfarkt die Thrombose notwendigerweise immer die Ursache der Myokardnekrose sei. Es ist natürlich verlockend anzunehmen, daß in derartigen Fällen der akute thrombotische Verschluß des ernährenden Gefäßes die Herznekrose hervorruft. Aber da in diesen Fällen Nekrose und Thrombose fast gleichzeitig entstehen, wäre dies schwer zu beweisen. Unsere Tierversuche zeigten zweifellos, daß beim entsprechend konditionierten Tier große, infarktartige Nekrosen durch Stress erzeugt werden können, ohne daß die Gefäße mitbeteiligt sind. Andererseits rief bei schon bestehender Koronarsklerose die gleiche pathogene Situation zusammen mit der Myokardnekrose (anscheinend sekundäre) thrombotische Veränderungen in den Kranzgefäßen der befallenen Region hervor. Die sekundäre Entstehung von Thrombosen in nekrotischem Gewebe ist ja aus der allgemeinen Pathologie wohlbekannt. Bisher konnte noch nicht mit Sicherheit bewiesen werden, ob derartige Sekundärthrombosen auch im Herzmuskel vorkommen, es ist dies jedoch keinesfalls unmöglich.

Diese Überlegungen führten uns zu der Annahme, daß zwischen den nichtinfektiösen Myokarditiden, den Myokardfibrosen, den nichtvaskulär bedingten Myokardnekrosen und dem Myokardinfarkt ziemlich enge pathogenetische Zusammenhänge bestehen. Vielleicht könnte uns eine sorgfältige biochemische Untersuchung des Entstehungsmechanismus der entsprechenden experimentellen Kardiopathien eine Richt-

schnur zur rationellen Erforschung der Prophylaxe und Therapie der gleichartigen Herzerkrankungen des Menschen geben.

Schrifttum: 1. Kaufmann, E. und Staemmler, M.: Lehrbuch der speziellen pathologischen Anatomie. Walter de Gruyter & Co., Berlin, 1 (1955). — 2. Gould, S. E.: Pathology of the heart. Charles C. Thomas, Publ., Springfield, I 11. (1953). — 3. Brigden, W.: Uncommon myocardial diseases. The non-coronary cardiomyopathies. Lancet (1957), S. 1179. — 4. Büchner, F.: Spezielle Pathologie. Pathologie, Pathogenese und Ätiologie wichtiger Krankheitsbilder. Urban u. Schwarzenberg, München-Berlin (1955). — 5. Büchner, F.: Allgemeine Pathologie. Pathologie als Biologie und als Beitrag zur Lehre vom Menschen. 2. Auflage. Urban u. Schwarzenberg, München-Berlin (1956). — 6. Büchner, F.: Relative Durchblutungsnot des Herzmuskels. Akute Koronarinsuffizienz. Deutsche med. Wschr., 82 (1957), S. 1037. — 7. Günther, G. W.: Beitrag zur Pathologie des Verbrennungskollaps. Arch. klin. Chir., 194 (1938—1939), S. 539. — 8. Weiskotten, H. G.: Histopathology of superficial burns. J. A. M. A., 72 (1919), S. 259. — 9. Selye, H.: The chemical prevention of cardiac necroses. The Ronald Press Co., New York (1958). — 10. Büchner, F.: Spezielle Pathologie. Pathologie, Pathogenese und Ätiologie wichtiger Krankheitsbilder. 2. Auflage. Urban u. Schwarzenberg, München-Berlin (1956). — 11. Selye, H. und Bajusz, E.: Experimentelle Beiträge zur Frage der relativen Beteiligung von Stress und Anoxämie bei der Pathogenese gewisser Herznekrosen. Beitr. path. Anat. u. Allg. Path. (im Druck). — 12. Selye, H. und Bajusz, E.: Die Bedeutung von Elektrolyten bei der Prophylaxe experimenteller Herznekrosen. Arzneimittel-Forsch. (im Druck). — 13. Selye, H.: Knochenveränderungen bei den Jungen vigantolbehandelter Tiere. Med. Klinik, 25 (1929), S. 167. (Verein deutscher Ärzte in Prag, 26. Oktober 1928). — 14. Selye, H.: Morphologische Studie über die Veränderungen nach Verfütterung von bestrahltem Ergosterin (Vigantol) bei der weißen Ratte. Krankheitsforsch., 7 (1929), S. 290. — 15. Selye, H., Bajusz, E. und Renaud, S.: Über die Mitwirkung verschiedener Elektrolyte bei der Erzeugung von Herzläsionen durch Dihydrotachysterin (DHT). Ztschr. Kreislaufforsch. (im Druck). — 16. Brigden, W.: Uncommon myocardial diseases. The non-coronary cardiomyopathies. Lancet (1957), S. 1243. — 17. Singh, A., Prakasch, C. and Balasubrahmanyan, M.: Endomyocardial fibroelastosis. Case report with review of the literature. Indian J. M. Sc., 11 (1957), S. 332. — 18. Stemmermann, G. N.: Idiopathic endomyocardial necrosis. Am. J. Med., 22 (1957), S. 142. — 19. Selye, H.: Stress (The Physiology and Pathology of Exposure to Stress). Act Inc. Med. Publ., Montreal (1950).

Anschr. d. Verf.: Prof. Dr. med. H. Selye, Case Postale 6128, Montréal/Canada.

DK 616.127 - 002

Aus der Med. Univ.-Klinik „A", Nancy, Frankreich (Vorstand: Prof. Dr. med. *Paul Michon*)

Über aktuelle Fragen der Rickettsiosen

zugleich ein Beitrag zur Erforschung ihrer angiotropen Affinität

von P. MICHON und A. LARCAN

Zusammenfassung: Die Rickettsiosen gewinnen täglich mehr Bedeutung in der internen und infektiösen Pathologie. Ihre Rolle greift von der internen Medizin auf weitere Fachgebiete über, insbesondere die Kardiologie, Neurologie und Augenheilkunde.

Die neuen Erkenntnisse auf diesem Gebiete betreffen vor allem Fragen der Epidemiologie; sie haben die weltweite Verbreitung der Rickettsiosen sowie die überaus leichte Übertragung dieser Infektionen offenbar gemacht.

Verfahren der ätiologischen Diagnose (welche man als wirklich spezifisch ansehen kann) ergeben, daß neben den schon klassisch gewordenen Bildern der Rickettsiosen, diesen noch zahlreiche andere klinische Erscheinungen zugerechnet werden müssen, welche leicht fehlleiten können, wenn man an die Möglichkeit einer Rickettsiose nicht systematisch denkt. Die Prognose für den Träger einer solchen Erkrankung, welche erkannt oder unerkannt verlaufen ist, ist belastet durch das Auftreten nervöser und vor allem kardiovaskulärer Komplikationen. Zahlreiche neuere Arbeiten sind sich in dieser Auffassung einig.

Der essentielle Charakter, der allen Rickettsiosen gemeinsam scheint, liegt in ihrer angiotropen Affinität. Es scheint notwendig, daß im Lichte dieser neueren Erkenntnisse bisher klassische Vorstellungen der Herz- oder Gefäß-Pathologie einer Revision unterzogen werden.

Summary: Rickettsioses are gaining more and more importance in the pathology of internal and infectious diseases. Their entity concerns internal medicine as well as other branches especially cardiology, neurology, and ophthalmology.

New concepts in this field concern chiefly the problem of epidemiology. They revealed the world-wide distribution of rickettsioses as well as the extremely easy transmission of these infections.

Methods of aetiological diagnosis (which can be considered as really specific) showed that besides the classical clinical pictures of rickettsioses, also numerous other clinical pictures belong to this disease. These can easily lead to diagnostic errors if the possible diagnosis of rickettsiosis is not systematically borne in mind. The prognosis for the carrier of such a disease, which took its course with or without being diagnosed, is aggravated by the occurrence of nervous and especially cardiovascular complications. Numerous new studies agree on this concept.

The essential character which is evident in all rickettsioses is based on their angiotropic affinity. It seems necessary that in the light of these new concepts hitherto established classical ideas of cardiac and vascular pathology should be revised.

Résumé: Les rickettsioses s'inscrivent chaque jour un peu plus dans le cadre de la pathologie et intéressent outre la médecine interne, de nombreux domaines considérés comme spécialisés: cardiologie, neurologie, ophtalmologie tout spécialement.

Les données nouvelles concernant leur épidémiologie rendent compte de leur diffusion mondiale et de leur facilité de transmission.

Des procédés de diagnostic étiologique, que l'on peut vraiment qualifier de spécifiques, permettent d'attribuer aux rickettsioses outre les tableaux traditionnels, de très nombreuses manifestations protéiformes et trompeuses pour celui qui ne sait pas y penser systématiquement. L'avenir des sujets ayant fait une rickettsiose apparente ou inapparente reste menacé par l'apparition souvent tardive de complications nerveuses et surtout cardiovasculaires, qui ont fait l'objet de nombreux travaux récents.

Le caractère clinique commun des rickettsioses semble essentiellement résider dans leur affinité angiotrope, et certains cadres traditionnels de la pathologie cardiaque ou vasculaire méritent d'être révisés à la faveur de ces notions.

In der weiten Domäne der Infektionskrankheiten stellt das Kapitel der Rickettsiosen für viele noch eine Frage dar, mit der sich nur wenig präzise Vorstellungen verbinden lassen. Neben dem klassischen Fleckfieber sind andere Rickettsiosen heute besser bekannt, werden leichter diagnostiziert und behandelt. Sie gehören jener „Pathologie der Zukunft" an, von der *Nicolle* sprach. — In unserer Arbeit wollen wir versuchen, einen Überblick zu geben über die hauptsächlichsten Fortschritte der letzten Jahre bei der Erforschung der europäischen Rickettsiosen, und es sollen die Ergebnisse mitgeteilt werden, die innerhalb einer internen Klinik erzielt wurden, welche der Aufspürung von manifesten oder latenten Rickettsiosen in ihrem Krankengut systematisch nachging.

Versuch einer Einteilung

Unter der Bezeichnung Rickettsiosen versteht man eine Gruppe von Affektionen, welche durch besondere Erreger, die Rickettsien, ausgelöst werden. Die Rickettsien nehmen eine Intermediärstellung zwischen den Viren und den Bakterien ein.

Die Gruppeneinteilungen, die auf der klinischen Symptomatologie, der geographischen Verteilung, dem Arthropoden-Vektor (Übertragermodus) oder dem Resultat der *Weill-Felix*-Reaktion basieren, sind alle unzulänglich. Die befriedigendste Einteilung scheint bisher

jene zu sein, welche auf der Kenntnis der pathogenen Erreger beruht. Sie ist bekannt unter der übergeordneten Benennung „Klassifizierung der Hauptantigene" nach *Giroud.*

Die fünf Hauptantigene sind: R. Prowazecki, R. Mooseri, R. Conori, R. Burneti und R. Orientalis. *Giroud* spricht gleicherweise auch von epidemischem R., Mäuse-R., den „fièvres boutonneuses" (Marseiller Fieber — umfassend R. Conori, R. Rickettsi, R. Acari etc.) und schließlich von Rickettsia Burneti, dem Erreger des Q-Fiebers.

Epidemiologische Hinweise

Der sogenannte „historische Typhus", das **Fleckfieber,** welches lange Zeit unlösbare Rätsel aufzugeben schien, wurde von *Nicolle* besonders hinsichtlich des Vorgangs der Übertragung aufgeklärt. Bekanntlich spielt die Laus eine Hauptrolle bei der Übertragung zwischen den Menschen, und zwar indirekt durch den Läusekot, der auf dem Haut- oder Schleimhautwege in den menschlichen Organismus eindringt. — Es handelt sich jedoch keinesfalls um den einzigen Zyklus der Übertragung der Rickettsia Prowazecki. Schon *Giroud* und *Jadin* hatten festgestellt, daß das Serum von Haustieren von Oubangui Chari gegenüber R. Prowazecki positiv reagierte, und *Gutfreund* gelang es, R. Prowazecki bei Haustieren zu isolieren. Die Übertragung findet über die Zwischenschaltung von Zecken statt; es ist also möglich, daß zwei Kreisläufe bestehen:

Tier — Zecke — Tier
Mensch — Laus — Mensch

mit einer möglichen Verbindung der beiden Zyklen über die Zwischenschaltung von Zecken.

Während das Fleckfieber aus Europa verschwunden ist, wo es nur in Kriegszeiten wieder in Erscheinung tritt, ist es in Asien, Zentralamerika und in Afrika weiterhin endemisch. Das **Problem latenter Formen** bleibt indes immer gegeben. So hat *Nicolle* derartige Formen beschrieben, deren Rolle bei der Übertragung der Infektion und bei dem Ausbruch einer Epidemie ganz offensichtlich ist. Andere Arten sind noch weniger aufgeklärt; das sind jene latenten Formen, welche sehr langsam bei den Befallenen sich entwickeln. Wenn letztere Läuseträger werden, können sie einen benignen Flecktyphus (levississimus) übertragen. Es handelt sich dabei um das Problem der sog. Brillschen Krankheit, einer milden, sporadisch auftretenden Form des Fleckfiebers in Nordamerika.

Der durch Rickettsia Mooseri verursachte mexikanische Flecktyphus oder Mäusetyphus ist auch unter folgenden Namen bekannt: benigner endemischer Typhus, nautischer Typhus, Savannen-Typhus.

Die Ratte (schwarze Ratte, norwegische Ratte) spielt eine Hauptrolle und stellt das Reservoir des Virus dar. Die Übertragung geschieht von Nagetier zu Nagetier auf dem oralen oder Schleimhautwege, und Flöhe, insbesondere die Rattenflöhe (Xenopsylla cheopis, Ceratophyllus fasciatus), begünstigen diese Übertragung durch ihren infizierten Kot, der von den Ratten weggeleckt wird.

Die Kannibalenratten fressen sich gegenseitig auf *(Le Gac).* Diese Tatsache erklärt die Verbreitung des Mäusetyphus während der Mäusehungersnot (Getreidespeicherung!) sowie sein Fehlen in Kriegszeiten, wenn die Ratte ganz besonders gut durch Abfälle genährt wird *(Dopter).* Der Mensch stellt in der Übertragungskette des Mäusetyphus nur ein Zwischenglied dar *(Nicolle).* Die Ansteckung erfolgt entweder durch Nahrungsmittel oder durch Einatmen kleinster verschmutzter Partikel (trockener Kot der Flöhe); man könnte also den Mäusetyphus in die Gruppe der Staubkrankheiten einreihen *(Blanc, Loeffler, Mooser).*

Die Nahrungsmittel werden durch Exkremente und Harn der Ratten beschmutzt, worin sehr reichlich Rickettsien enthalten sind. Der Staub der Luft kann gleichfalls feinstpulverisierte infizierte Exkremente enthalten. Die Ansteckung erfolgt über den Magen-Darm-Kanal, über den Respirationstrakt, über die Augenbindehäute. Angesichts der derzeitigen weiten Verbreitung der Mäusevölker wird verständlich, daß trotz der Rattenbekämpfung der Mäusetyphus nicht allein mehr in Häfen, auf Schiffen, bei bestimmten Berufen zu finden ist (so zum Beispiel Kanalreiniger, die durch die Flöhe der Rattennester infiziert werden). — Tatsächlich ist dieser Typhus über die ganze Welt verbreitet. Er herrscht endemisch in zahlreichen Ländern (Mexiko, Rußland, Mandschurei), desgleichen beobachtet man fast überall in Afrika und Europa isolierte Fälle. — Wir selbst fanden im Gebiet von Nancy zwei **echte Fälle von Mäusetyphus bei Menschen,** und zwar bei zwei Bäuerinnen, die nie aus Lothringen herausgekommen waren, und schließlich beobachteten wir sogar einen Fall bei einem Studenten der Medizin.

Das sogenannte **Fièvre boutonneuse** oder exanthemisches Mittelmeerfieber *(Olmer*sche Krankheit) wird durch die Rickettsia Conori verursacht *(Conor, Bruch, Nicolle). Giroud* zählt diese Rickettsien zu der Gruppe der Purpur-Bläschen-Formen. Diese Bezeichnung wird neuerdings jenen wie Fièvre boutonneuse, arthromalgisches Fieber, Sommer-Exanthemfieber, gutartiger Hauttyphus vorgezogen.

Das Reservoir dieser Viren sind gewisse Zeckenformen (Rhipicephalus sanguineus), welche die Rickettsien auf ihre Nachkommen übertragen. Der künstlich isoliert und also nicht immunisierte Hund kann gleichfalls ein Reservoir bilden *(Durand).* Seine Rolle besteht jedoch hauptsächlich darin, die Zecken zu verbreiten. Die Rolle der Nagetiere, Hasen und Eichhörnchen, ist noch bedeutender *(Raybaud, Joyeux* und *Pieri).* Die Überimpfung des Fièvre boutonneuse auf das Kaninchen konnte ebenso wie die Übertragung auf den Menschen bewerkstelligt werden. Das wilde Kaninchen scheint noch am ehesten in der Lage, einen hohen Virusspiegel, wie er zur Infektion notwendig ist, aufrecht zu erhalten. Wenn das Kaninchen verschwindet, dann verschwindet auch das Marseiller Fieber, wie man es bei der Epidemie der Myxomatose letzthin beobachten konnte *(Ranque* und *Depieds* — 1955).

Das Überträgertier ist hauptsächlich der Rhipicephalus sanguineus, dessen Stich einen schwarzen Fleck hinterläßt. Er findet sich als Parasit besonders beim Hund, dessen eigentliche Rolle darin besteht die Zecken zu beherbergen.

Ein neuer Vektor, Reservoir an Virus, scheint der Floh des wilden Kaninchens, Spyropsyllus cuniculi, zu sein, dessen Bedeutung durch *Giroud* und *Le Gac* nachgewiesen wurde.

Die Übertragung auf den Menschen erfolgt auf dem Hautwege. Es handelt sich um Zeckenstiche, an die sich der Kranke zuweilen erinnert. Die Stiche können allerdings auch unbemerkt bleiben, wenn sie von Larven herrühren, die ganz besonders infektiös sind. — Die Ansteckung kann aber auch über die Augenbindehäute erfolgen *(Olmer, Blanc* und *Caminopétros).* Die Betroffenen reiben sich die Augen, nachdem sie die Zecken von ihren Hunden entfernt und zwischen den Fingern zerdrückt haben.

Die Jahreszeiten scheinen auch eine gewisse Bedeutung bei der Infektion zu haben — das Virus überwintert bei der Zecke und findet sich so in einem weniger virulenten Zustand *(Joyeux, Pieri)* — und ebenso gewisse Berufe (Kontakt mit Hunden oder Harzsammler, die durch die Eichhörnchenzecken infiziert werden *[Hamart]).* Wenn so auch endemische Herde bestehen, so ist das Fièvre boutonneuse doch keinesfalls eine ansteckende Krankheit.

Die geographische Verteilung, welche früher hauptsächlich auf die Mittelmeerländer beschränkt war, zeigt heute eine viel größere Diffusion an. Epidemisch gesehen, bestand von 1910 bis 1917 eine Phase steigender Ausbreitung und danach eine Phase des Stillstandes, beide auf die Mittelmeerländer begrenzt. Die heutige Periode ist mehr durch eine Dispersion gekennzeichnet. Es bestehen eingeschleppte wie auch autochthone Fälle, welche in endemischen Herden gruppiert sind. In Frankreich wurden nach der Mitteilung der Krankheitsfälle am Mittelmeer, welche besonders von der Marseiller Schule *(Olmer, Mattéi)* untersucht worden waren, zahlreiche Fälle veröffentlicht aus der Gegend um Lyon *(Chalier, Sédallian, Paviot),* um Toulouse *(Deumie, Bezy, Pujol, Campan),* um Paris *(Fouquet, Martin),* um Bordeaux *(Lacassie, Hamart)* und schließlich in Lothringen *(Melnotte).*

In Europa wurden Fälle aus fast allen Anliegerländern des Mittelmeeres berichtet, besonders aus Italien *(Carducci, Pecori, Pennachio, Gueli, Canali),* aus Spanien *(Tapia, Palau),* aus Griechenland *(Caminopétros),* aus Algerien *(Lemaire, Lebon, Benhamou).* Auch in Rußland wurde das Marseiller Fieber beschrieben; als sein Überträger gilt der Dermacentor silvarum oder D. Nuttali.

Was die anderen Rickettsiosen angeht, so können wir sagen, daß die Ri. Rickettsi, die durch den Dermacentor andersoni übertragen wird, niemals außerhalb Amerikas beobachtet wor-

den ist. Dagegen wurde die Rickettsia Acari, der Erreger der Rickettsial Pox, für die der Mus Musculus das Reservoir und der Allodermanysans sanguineus den Überträger darstellt, nicht nur in Amerika gefunden sondern auch in Afrika und der Ukraine. Es scheint nicht ausgeschlossen, daß wir sie bald in Europa feststellen werden!

Das Q-Fieber (Queery-Fieber) wird durch die R. Burneti verursacht. Das Reservoir des Virus stellen vorwiegend Schafe und Rinder dar. Hinzu kommen die Schäferhunde (welche die infizierte Plazenta fressen), gewisse Zeckenarten *(Caporale)*, bestimmte Vögel, einige Nagetiere *(Bandicoot,* Australien*)*, und in gewissen Fällen wird durch Menschen infiziert. So hat ein Patient, welcher in Frankfurt zur Krankenhausaufnahme kam, 38 Personen infiziert *(Siegert)*. Die Ansteckung erfolgt gewöhnlich durch Zecken. Doch abgesehen davon, daß diese im Winter verschwinden, hat man zahlreiche Fälle von Q-Fieber selbst bei Fehlen von Zecken feststellen können. — Die Vektoren sind in der Tat äußerst unterschiedlich, und es erklärt sich damit die weite Verbreitung dieser Affektion. Die infizierten Tiere können den pathogenen Erreger durch ihren Harn, durch ihre Exkremente, ihr Sputum, den Nasenschleimfluß und vor allem durch ihre Milchausscheidung, die Sekretion des Genitalapparates und durch die Plazenta, welche gewöhnlich in den Ställen, auf den Wiesen oder auf den Misthaufen liegenbleiben, weiterverbreiten. (Der Erreger ist übrigens besonders widerstandsfähig.)

Die Infektionswege sind sehr verschieden: über den Magen-Darmkanal, durch die Milch und Milchprodukte (dabei ist zu vermerken, daß eine ungenügende Pasteurisierung das Wachstum der Rickettsien sogar begünstigt, daß der Käse andererseits 46 Tage nach seiner Herstellung nicht mehr infektiös ist); ferner über die Luftwege, wodurch sich einerseits die Lungenerscheinungen, andererseits die Verbreitung der Krankheit in Abhängigkeit von der Viehwanderung erklären lassen; weiterhin über die Augenbindehaut und schließlich auf dem Hautwege. Trockenes und windiges Wetter scheint für die Verbreitung günstig zu sein, desgleichen bestimmte Jahreszeiten. Der Winter begünstigt die Ansteckung des Menschen (die Herden sind in der Nähe der Wohnungen). — Auch scheinen bestimmte Berufe besonders betroffen (Metzger, Milchhändler, Arbeiter, die mit Stroh, Wolle oder mit Säcken in ständige Berührung kommen). Die Übertragung im Laboratorium ist ziemlich häufig.

Diese Infektionskrankheit ist sehr weit verbreitet (Untersuchungen des OMS, *Martin*). Nachdem sie zunächst in Australien beobachtet und beschrieben worden war, wurden Fälle in der ganzen Welt gemeldet. In Europa fanden sich Fälle besonders in Griechenland, in der Schweiz, in Frankreich *(Schuch, Bertrand-Fontaine)*, in Italien *(Baduburi)*. In Deutschland wurden Fälle in Tübingen *(Heni* und *Germer* [1947]), in Stuttgart (*Freygang* [1948]), in Württemberg (*Caesa* [1950]), in Baden (*Hengel*) und schließlich in München beobachtet *(P. Eymer* [1951]).

Die **Neorickettsiosen** wurden letzthin von *Giroud* und *Deparis* beschrieben. Sie sind verursacht durch Erreger, die bei Rindern, Schafen und Hunden isoliert werden konnten. Die Ansteckung scheint durch Einnahme von Milch zu erfolgen. Man bezeichnet die verschiedenen Ausgangsstämme mit Buchstaben und Zahlen (q 18 — V 14).

X_{14}—X_{15}—C_{16}

Aus all diesen Tatsachen läßt sich folgendes resümieren:

- die starke Verbreitung von sogenannten milden Rickettsiosen-Formen auf der ganzen Welt,
- die ungeheure Bedeutung der Viren-Reservoirs,
- die unterschiedlichen Arten der Verbreitung und Ansteckung,
- die Mannigfaltigkeit der Eingangswege in den menschlichen Organismus.

Klinisches

Die klassischen Krankheitsbilder

Von jeder Rickettsiose-Erkrankung beschreibt man gemeinsam ein typisches klinisches Bild.

Beim **Fleckfieber** ist folgende Trias bekannt: Fieber, Benommenheit und ein Exanthem, das die Handinnenfläche, die Fußsohle und das Gesicht verschont. — Hinzu kommen gewisse Zeichen, die vor allem von *Remlinger* beschrieben wurden: Unmöglichkeit die Zunge herauszustrecken, konjunktivale Rötung, pünktchenförmiges Exanthem im Pharynx.

Der **Mäusetyphus** ist durch ein milderes Infektionssyndrom gekennzeichnet: kein sehr hohes Ansteigen des Fiebers, Dissoziierung von Puls und Temperatur, dagegen ist das Exanthem stärker ausgeprägt, mehr gerötet, erhaben, und dabei besonders an den Extremitäten, an der Handinnenfläche und Fußsohle lokalisiert. Nasenbluten stellt ein Frühzeichen dar, dem eine besondere Bedeutung zukommt.

Die **Exanthem-Rickettsiosen** sind vornehmlich durch die Art des Ausschlages charakterisiert, welcher besonders an den unteren Gliedmaßen sitzt. Gleichzeitig bestehen allgemeine Zeichen der Infektion. — So beobachtet man beim Marseiller Fieber nach einem Beginn mit Gliederschmerzen Magen-Darm-Störungen und Infektionserscheinungen, ein Exanthem, eine Nekrose an der Inokulationsstelle *(Pieri* und *Brugeas)*, welche im übrigen inkonstant ist und hauptsächlich in den Beugefalten sitzt, schließlich ein Exanthem, welches in drei Stadien abläuft: auffallende hellrote Flecken, Papulae, Maculae, welche sich rasch ausbreiten. Charakteristisch ist weiterhin die pseudoroseole Form, der Ablauf in aufeinanderfolgenden Schüben, der Polymorphismus der Eruptionen.

Das Hauptmerkmal des **Q-Fiebers** sind die Lungensymptome, welche durch *Hornibrock* und *Nelson* (1940) zuerst beschrieben wurden. Die klinischen und röntgenologischen Lungenerscheinungen treten erst 4—5 Tage nach Ausbruch der Infektionskrankheit auf. Im Beginn der Erkankung stehen nervöse Allgemeinsymptome sowie Magen-Darm-Anzeichen im Vordergrund. Im allgemeinen besteht kein Rachenkatarrh. Hautsymptome können gleichfalls beobachtet werden *(Giroud, Le Gac)*. — Röntgenologisch findet sich hauptsächlich eine „milchglasartige" Hilusverbreiterung ohne verstärkte streifenförmige Zeichnung zur Peripherie hin. Die Verdichtung der Hili kann jedoch größeren Umfang annehmen.

Die **Neo-Rickettsiosen** sind durch einen Fieberzustand, Hepatosplenomegalie und Leukopenie gekennzeichnet.

Der Polymorphismus der klinischen Bilder

Wenn es so erlaubt scheint, eine typische Rickettsiosen-Symptomatologie zu beschreiben, so muß doch anderseits betont werden, daß der Polymorphismus in dem klinischen Aspekt dieser Krankheiten bis ins Äußerste geht. So kann jede Rickettsiose zu verschiedenen Organläsionen führen, die sich jedoch klinisch nicht immer zu gleichen brauchen. Es gibt sogar Fälle, bei denen Organerscheinungen sozusagen isoliert auftreten, wobei nur ein Symptom besteht, also eine monosymptomatische Form vorliegt, deren Diagnose natürlich schwierig ist. Wir wollen diese Erscheinungsformen nacheinander analysieren, ohne daß darunter Komplikationen im engeren Sinne verstanden zu werden brauchen.

Die Lungensymptome

Atypische Pneumonien wurden im Verlaufe des Mäusetyphus beobachtet. Wir selbst hatten einen derartigen Fall, einen Nordafrikaner, in unserem Krankengut. *Melnotte u. Mitarb.* sowie *Agnese u. Mitarb.* fanden Lungenerscheinungen im Verlauf des Marseiller Fiebers. — Das gleiche war bei Neo-Rickettsiosen der Fall *(Deparis* und *Giroud)*.

Die röntgenologischen und klinischen Befunde sind im übrigen sehr vielgestaltig: man kann typische Bronchopneumonien beobachten, pseudo-neoplastische und pseudo-tuberkulöse Bilder, makronoduläre oder mikronoduläre Bilder und schließlich pseudo-granulöse Aspekte. (*Gsell, Molinesi, Rilliet, Meyer* und *Naveau-Jacobson, Denlinger* und *Carter*).

Pleuraerscheinungen sind weniger bekannt. *Ambesi u. Mitarb.* sprechen von einer möglichen Beteiligung des Brustfells beim Q-Fieber. *Darbon* teilt einen solchen Fall mit. Wir selbst konnten mit *Nivière* zwei Fälle beschreiben. *Bartone* veröffentlichte den Fall einer hämorrhagischen Pleuritis im Verlaufe des Fièvre boutonneuse.

Auch bei den Neo-Rickettsiosen, wenn auch ganz selten, ist eine Erkrankung der Pleura möglich. So konnten wir bei einem Pleura-Empyem den Erreger Q 18 als ursächliches Agens nachweisen.

Die nervösen Zeichen

Wie beim Typhus abdominalis finden sich die nervösen Zeichen zumeist bei der typischen klinischen Form. Man kann oft charakteristische nervöse Erscheinungen in der zweiten Woche des Flecktyphus beobachten *(Murchinson, Cantacuzene).*

Die Erkrankung der Meningen ist recht häufig: zuweilen nur einfacher Natur als reaktiver Meningismus, manchmal auch das vollständige Bild einer Meningitis. *Poinso* fand eine Meningitis beim Fièvre boutonneuse, *Leng-Levy* eine solche beim Q-Fieber.

Das komplette Bild einer Enzephalitis (seröse, toxi-infektiöse Enzephalitis nach *Poinso*) kann sowohl bei den klassischen Rickettsiosen als auch bei den Neo-Rickettsiosen auftreten. Es handelt sich um eine diffuse Enzephalitis, die vor allem in der Region der grauen Kerne lokalisiert ist. Man kann Reiz- oder Ausfallserscheinungen beobachten mit je nach Fall prädominierenden Läsionen im Bereich des Bulbus, der grauen Kerne, der Pyramidenbahnen, des Kleinhirns: recht häufig hat man einen Zustand schwerster Delirien mit Wahnvorstellungen vor sich. Als Folgezustände können extrapyramidale Syndrome sich einstellen *(Rainaut* und *Mazaud, d'Oelsnitz, Raybaud, Augier* u. a.).

Diese Restzustände nach Enzephalitis beruhen oft auf zerebralen Gefäßläsionen. Myelitiden sind keine Ausnahme. Letzthin wurde eine Meningo-Myelitis veröffentlicht, welche auf ein Fièvre boutonneuse zurückgeführt wurde. Schließlich konnten Wurzelneuritiden beobachtet werden. In einem Fall, den wir mit *Coirault* und *Davidou* veröffentlicht haben, fanden wir die *Weil-Felix*-Reaktion stark positiv für OX 19.— Polyneuritiden sind gleichfalls im Verlaufe des Marseiller Fiebers festgestellt worden *(Peltier u. Mitarb.).*

Die Augensymptome

Zuweilen läßt sich eine Konjunktivitis durch Inokulation beobachten (ähnlich wie die Konjunktivitis nach *Parinaud*). In anderen Fällen wurden unterschiedliche Augensymptome gefunden. So sind beim Verlauf des Marseiller Fiebers Fälle von Uveitis, Neuroretinitis (*Aubaret, Guillot, Jayle* und *Mastier*), Opticus-Atrophie (*Franceschetti* und *Aubaret*), Neuropapillitis (*Bouhoure*) und sogar eine Arachnoiditis des Chiasma opticum (*Carrayon*) beschrieben worden.

Symptome seitens des Herzens und der Gefäße

In diesem Abschnitt wollen wir nun die Lokalisationen oder Komplikationen vermerken, welche frühzeitig im Laufe einer schon diagnostizierten Rickettsiose beobachtet werden können. (Die Späterscheinungen von seiten des Gefäßsystems sollen nachher erörtert werden.)

Die akute Arteriitis nach Fleckfieber ist allgemein bekannt. Sie tritt im letzten Stadium der Erkrankung bzw. während der Rekonvaleszenz auf. *Dreyfus* beschrieb eine akute Arteriitis, *Schopper* eine Thromboangeiitis,, *Crozes* eine subakute Arteriitis, *Moure* und *Sorrel* eine Gangrän der unteren Gliedmaßen. Lokalisierte Gangränen wurden von verschiedenen Autoren im Bereich des Damms und des Skrotums bzw. der Vulva und weiterhin an den Zehen und in der Brust-Hals-Region beschrieben *(Alquier, Lesseditch, Chayron, Lagrèze, Moure* und *Sorrel).*

Im Verlauf eines Mäusetyphus beobachtete *Gouriou* Gefäßläsionen. *Marty* berichtete von einer Arteriitis mit Koronariitis und Dekubitus der Kreuzbeingegend im Verlaufe eines „Scrub-Typhus". Schließlich verzeichneten *Olmer* und *Audier* Phlebitiden im Verlaufe des Fièvre boutonneuse, *Giroud* und *Le Gac* bei derselben Krankheit einen Fall von Gangrän des Hodensacks.

Die Zeichen einer akuten Myokarditis im Verlauf des Fleckfiebers sind bekannt. *Danielopolu* betonte ihre Konstanz, die Tatsache der Tachykardie und die Abschwächung der Herzgeräusche. Seit *Stokes* wird das schlaffe Herz als „abgestorbenes Blatt" bezeichnet. Immer findet man EKG-Veränderungen *(Holt, Harris, Castaneda, Brumpt).* Herzläsionen sind recht häufig *(Lupu, Nicolau, Petresco),* und *Gerreton Silva, Hervé* und *Solar* sind der Auffassung, daß sie noch häufiger sind als bei Gelenkrheumatismus.

Im Verlauf des Fièvre boutonneuse fanden *Olmer u. Mitarb.* zuweilen eine Tachyarrhythmie oder einen Galopprhythmus, jedoch selten einen Infarkt mit Kollapszustand. Bestand schon vorher eine Herzerkrankung, wird sie zumeist verschlimmert.

Wendt beschrieb einen Fall von Myokarditis bei Q-Fieber.

Die Nierensymptome

Beim Flecktyphus findet man häufig eine Albuminurie. *Rybinski* stellte sie bei 62 Fällen fest. *Julliard* und *Henaff* fanden sie dagegen seltener. *Grassi* beschrieb echte Nephritiden im Verlauf des Mäusetyphus. *Mege* und *Mattei, Olmer* und *Lemaire, Olmer* und *Casanova* vermerkten renale Läsionen im Verlauf des Fièvre boutonneuse. *Guerrosi* fand Nephritiden bei verschiedenen Rickettsiosen.

Schließlich untersuchten *Giroud u. Mitarb.* die Rolle der Neo-Rickettsiosen. Hämoglobinurie wurde nur ausnahmsweise beobachtet (1 Fall von *Roche* und *Godlenski* im Verlauf von Marseiller Fieber).

Symptome des Magen-Darm-Kanals

Geschwürsbildungen im oberen Anteil des Magen-Darm-Kanals (*Monge*) sogar Blutungen (*Olmer*) wurden im Verlauf des Marseiller Fiebers gefunden. Bei dieser Krankheit beschrieben *Olmer* und *Mattei* sowie *Monto* eine Magen-Darmblutung. Auch *Monges* und *Recordier* stellten Geschwürsbildungen im Magen-Darm-Kanal fest. *D'Oelsnitz* berichtet über eine tödliche Gangrän des Pharynx.

Das Q-Fieber kann schmerzhafte Bauchsymptome mit ileusartigen Erscheinungen verursachen (*Giroud*) sowie das komplexe Bild einer Hepatomegalie mit Aszites und Diabetes. Im Verlauf von Neo-Rickettsiosen findet man gewöhnlich ein hepato-renales Syndrom.

Die klinisch-manifesten Formen

sind hauptsächlich durch eine Allgemeinsymptomatologie gekennzeichnet; sie sind ziemlich häufig und rechtfertigen die Aufspürung von Rickettsiosen bei jedem klinischen Bild einer Infektion, deren Ursache nicht eindeutig zu klären ist. Zahlreiche nur rein febrile Formen, pseudo-septische oder pseudogrippale Formen wurden mitgeteilt. *(Melnotte, Deparis).* Die arthromyalgische Form des Fièvre boutonneuse ist wohlbekannt.

Zuweilen kann man eine Splenomegalie finden oder Drüsenschwellungen, die eine Bluterkrankung bzw. Mononukleose vermuten lassen. Auch Gelenkerscheinungen werden beobachtet. — Alle diese klinischen Bilder mit febrilen Drüsenschwellungen, bei gleichzeitiger negativer Reaktion nach *Paul* und *Bunnel,* sollten systematisch nach einer Rickettsiose suchen lassen. — Die Ätiologie der „Mononukleosen" bleibt ja bis heute mysteriös. Es ist nicht ausgeschlossen, daß wir in näherer Zukunft mit einer Zergliederung der „Infektiösen Adenopatien" rechnen müssen.

In dieser Hinsicht sind die Forschungen der Japaner *Mikao* und *Kobayaski* sehr bedeutsam: Diese Autoren neigen dazu, eine Rickettsien-Varietät als Ursache von Mononukleose (mit positiver *Paul-Bunnel*-Reaktion) anzusehen.

Neben diesen schweren Formen, die zuweilen sogar malignen Charakter tragen können, bestehen leichte oder frustrale Formen. Wir verweisen hier auf das klassische Problem der sogenannten Brillschen Krankheit, welche 1895 von *Brill* bei den jüdischen Auswanderern beschrieben wurde.

Es scheint sich dabei eher um einen Rückfall des Flecktyphus zu handeln, welcher in Europa in latenter Form akquiriert worden war (*Zinsser, Giroud*), als um einen frischen Flecktyphus durch Infizierung mit Flohkot aus dem Gepäck, den Kleidern und Pelzen (Hypothese von *Blanc* und *Balthazar*). Eine andere These scheint eher denkbar: eine latente Flecktyphus-Infektion hatte eine Art Immunisierung geschaffen und aufrechterhalten; bei Gelegenheit eines Absinkens der Abwehranlage unter dem Einfluß verschiedener Faktoren (Kälte,

Elend, Unterernährung, interkurrente Krankheit, Schock, Traumatismus) flammt die Krankheit von neuem auf, doch in einer abgeschwächten Form (Typhus levissimus).

Giroud, dann *Worms* und *Sedallian* betonen die Bedeutung dieser klinischen Form. Wir selbst konnten einmal solch einen Fall Brillscher Krankheit auffinden, bei der es zu der Komplikation eines Pneumoperitoneums kam.

Die kombinierten Formen sind ziemlich häufig und bereiten oft große diagnostische Schwierigkeiten (Rekurrensfieber, Malaria). Die Kombination von Tuberkulose und Rickettsiosen scheint oft vorzukommen. Beim Flecktyphus ist sie bekannt, wird jedoch auch neuerdings für die Neo-Rickettsiosen unterstrichen *(Jarniou)*.

Die latenten Formen — das Problem des Wiederaufflackerns der Krankheit

Abgesehen von Beobachtungen, bei denen Kranke mit Augen- oder Nervensymptomen gleichzeitig positive biologische Reaktionen aufweisen, welche fast systematisch geprüft werden, ist hier ein Wort über jene zahlreichen Fälle zu sagen, in denen man positive Reaktionen bei Personen findet, welche jedoch gleichzeitig keine entsprechende klinische Symptomatologie aufweisen. Es handelt sich hier um ein Problem der allgemeinen Pathologie, das schwierig zu lösen ist. — Welches ist der exakte Wert der biologischen Reaktionen? Welche Rolle können solche Personen mit positiven Reaktionen bei der Infektion spielen? Darf man sie als „gesunde Träger des Virus" bezeichnen? All dies sind Fragen, auf die es noch zu früh ist, um zu antworten.

Das Problem des Wiederaufflackerns der Krankheit ist noch delikater. Es spielt eine besondere Rolle bei der Frage der kardiovaskulären Spätfolgen nach den Rickettsiose-Erkrankungen.

Die Spätkomplikationen von seiten des Herzens und des Gefäßsystems

Die angiotrope Affinität aller Stämme der Rickettsien ist eine Tatsache, die seit den Arbeiten von *Danielopolu, Wolbach, Todd* und *Palfrey* sowie *Fraenkel* über die Gefäßschäden im Verlauf des Flecktyphus bekannt ist.

Man hat oft versucht, eine Verbindung zwischen den Rickettsiose-Infektionen und speziell dem Flecktyphus und chronischen Gefäßläsionen aufzustellen, und dies ganz besonders bei der *Bürger*schen Krankheit. Der Beweis blieb jedoch zu erbringen.

Wie kann man die direkte oder indirekte Rolle der Rickettsien bei dem Auftreten kardiovaskulärer Gefäßläsionen umschreiben, und wie lassen sich solche „Spätfolgen" erklären?

Um im Rahmen einer internen Klinik diese Frage so systematisch wie nur möglich zu untersuchen, haben wir auf Veranlassung von *Giroud* die spezifische Agglutinationsreaktionen bei allen kardiovaskulären Erkrankungen durchgeführt, deren Ätiologie nicht ganz klar war, insbesondere bei jungen Pat. oder Pat. mittleren Alters. Wir waren dabei überrascht über den großen Prozentsatz positiver Reaktionen, die auch positiv blieben. (Im Vergleich dazu machten wir dieselben systematischen Untersuchungen bei atypischen Pneumonien, Pat. des gleichen Alters und sogar gleicher Herkunft. Doch waren hier die Reaktionen, welche ein Q-Fieber als Ursache erkennen ließen, selten positiv.)

Eine Anzahl von Tatsachen stützt unsere Ansicht, daß die Rickettsien-Affektionen ursächlich chronische Gefäßleiden bedingen können.

Epidemiologische Tatsachen

Die relative Häufigkeit von akuter Arteriitis im Laufe des Flecktyphus ist bekannt *(Estandler, Eichkorst)*. Es handelt sich dabei um Fälle, die eindeutig diagnostiziert waren *(Delearde* und *Halluin, Pouliot, Danielopolu, Castellani)*. *Wolbach, Todd* und *Palfrey* konnten Rickettsia Prowazecki im Endothel der kleinen Gefäße nachweisen. In der Folgezeit wurde die Tatsache von Arteriitiden, die oft einen subakuten oder chronischen Verlauf aufwiesen, bei den Spätfolgen eines Flecktyphus betont. *Crozes* und *Cheyron* sowie *Lagrèze* verzeichnen 21 Arteriitiden bei 2000 Fleckfieberfällen. Die Autoren diskutieren bei ihren Fällen schon fast gar nicht mehr den ursächlichen Zusammenhang zwischen R. Prowazecki und der Gefäßerkrankung. *Gouriou* konnte seinerseits bei einigen seiner Fälle die Rickettsia Mooseri nachweisen.

Darf man nun weitergehen und beim Fehlen selbst eines typischen klinischen Bildes all die mannigfaltigen Arten von Rickettsien verantwortlich zu machen suchen?

Man ist versucht, die Häufigkeit von *Bürger*scher Krankheit bei jungen Individuen sowie die hohe Frequenz der sogenannten „Nachkriegs-Endokarditiden" *(Spang* und *Gabele, Bingold* und *Trummert)* zu unterstreichen. Gerade in Kriegs- und Nachkriegszeiten hatten die Durchmischung der Völker und die schlechten hygienischen Bedingungen die Verbreitung der Rickettsiosen begünstigen können.

Bürger beschrieb die Affektion, die seinen Namen trägt, bei jungen Israeliten. Tatsächlich handelte es sich jedoch vorwiegend, worauf *Goodmann* und dann *Zinsser* hingewiesen haben, um Emigranten, die von Zentraleuropa, Galizien oder Rußland kamen, Gebiete, in denen der Flecktyphus endemisch ist. *Angelescu* konnte oft bei den gleichen Kranken in der Vorgeschichte mehr oder weniger charakteristische Flecktyphussymptome nachweisen.

Neben diesen Kardinal-Rickettsiosen soll auch die Bedeutung von anderen Rickettsiosen unterstrichen werden: Fièvre boutonneuse (*Olmer, Marty*), „Scrub-Typhus" (*Marty*), Q-Fieber (*Baylon*), Neo-Rickettsiosen (*Giroud, Marty*). Alle diese scheinen eine besondere Affinität zu den kleinen Gefäßen zu besitzen (was unter anderem auch das häufige Befallensein der Chorioidea erklärt). Man kann nicht an der eigentümlichen Vorahnung von *Troisier* und *Horowitz* vorbeigehen, welche schon 1933 diese Viren durch ihre Gefäß-Affinität für späte Gefäßfolgen verantwortlich machten, ähnlich „wie die Parkinson-Krankheit auf die Enzephalitis folgt und die Tabes auf den Schanker".

Biologische und klinische Feststellungen

Es scheint uns eigentümlich und bemerkenswert, daß bei Kranken mit kardiovaskulären Affektionen von scheinbar primärer Natur biologische Reaktionen festgestellt werden, die eine Rickettsiose vermuten lassen.

Lange Zeit waren diese Reaktionen sehr ungenau: So haben die Beobachtungen von *Goodman, Gilbert* und *Coury* keine biologische Stütze. Nur der Fall von *Troisier* und *Horowitz* weist eine positive Weil-Felix-Reaktion auf (+ bei 1/800 für Pr X 19). Es handelt sich dabei jedoch um eine indirekte Reaktion, die nur für R. Prowazecki Geltung hat. — *Plotz* konnte mit Hilfe der Komplement-Ablenkung bei 16 Fällen *Bürger*scher Krankheit viermal den Flecktyphus als ursächlich nachweisen. — *Goodman* versuchte mit der Intradermoreaktion die Rolle des Fleckfiebers zu klären; *Paolucci* hatte damit indes keinen Erfolg.

Die mehr spezifischen Agglutinationsreaktionen wurden besonders in Frankreich untersucht. *Baylon* berichtet über eine Arteriitis der Art. radialis mit positiver Aggl. für R. Burneti. *Marty* meldete einen Fall von obliterierender Thromboangeitis mit Hemiplegie bei einem jungen Menschen von 20 Jahren mit positiver Agglutinationsreaktion für die Neo-Rickettsien. *Worms, Donzelot, Faure* hatten positive Aggl. auf Fleckfieber bei sogenannten „primären Endokarditiden". Letztere Fälle haben eine Verwandtschaft mit der Endocarditis maligna der Aortenklappe, welche *Camelin* bei ehem. Kriegsgefangenen beschrieb, wobei unglücklicherweise Agglutinationsreaktionen jedoch nicht durchgeführt worden waren. — Schließlich zitieren wir einen Fall von *Cauvin*, bei welchem eine primäre Endokarditis gleichzeitig eine positive Aggl. auf eine Fièvre boutonneuse aufwies.

Wir fanden unserseits (wiederholt durchgeführte) positive Aggl. auf Rickettsiosen: bei 2 Endokarditiden der Aortenklappe mit tödlichem Ausgang (R. Mooseri), bei 6 Thrombo-Angiosen, bei 2 Arteriitiden der Netzhaut, bei einer venösen, subakuten Sepsis *(Vaquez)*, bei einer eitrigen Phlebitis, bei einem hämorrhagischen Aszites und bei einer Netzhautblutung. Alle Arten von Rickettsien konnten nachgewiesen werden.

Zusammen mit *Bernard (Val-de-Grâce)* konnten wir so (1958) über 27 Fälle von kardiovaskulären Affektionen verschiedener Natur berichten.

Die Deutung dieser Tatsachen ist schwierig. Angesichts der aktuellen Verbreitung der Rickettsien-Affektionen scheint es nicht mehr möglich, an der Existenz „autochthoner" Rickettsiosen zu zweifeln. Beim Fehlen anderweitiger eindeutiger pathologischer Feststellungen sollte man an eine „latente Rickettsiose" denken. Handelt es sich um eine frühe, frische und einzige Erkrankung, um eine monosymptomatische und deswegen latente Rickettsiose? Handelt es sich um ein isoliertes Symptom, wie es bei einer Rickettsiose mit sehr langer Inkubation auftreten kann, wovon einige Fälle berichtet wurden, oder handelt es sich um das Wiederaufflackern einer alten Rickettsiose, welche unter dem Einfluß verschiedener Faktoren nicht diagnostiziert worden war (Gefäßläsion als Ausdruck einer Brillschen Erkrankung)? Oder handelt es sich um einen Reaktionsmodus des Organismus gegenüber einer infektiösen Belastung besonderer Natur, bei der das so schwierig zu definierende „Terrain" ins Spiel kommt — was jedoch den Vorteil hätte, die verschiedenen Theorien der *Bürger*schen Krankheit wenigstens teilweise auf einen Nenner bringen zu können? Die Schwierigkeit, die Rickettsien in vivo bei den Probeexzisionen nachzuweisen — bisher immer negativ verlaufen —, läßt es noch nicht zu, einen eindeutigen Schluß hinsichtlich der direkten oder auch nur indirekten Verantwortlichkeit der Rickettsien zu ziehen.

Die Hypothese eines Wiederaufflackerns ist höchstwahrscheinlich, zumal auf Grund der letzthin festgestellten biologischen Fakten. Es besteht in der Tat ein evolutiver Zyklus der Rickettsien, und die kleinsten Formen stellen im allgemeinen auch die am wenigsten virulenten Erreger dar. Sie lösen Agglutinationsreaktionen mit sehr niedrigem Titer aus und verleihen nur eine schwache Immunität. Ein Individuum macht bei Verpflanzung in endemische Gebiete unweigerlich eine „Rickettsien-Primoinfektion" durch, welche zumeist latent verläuft. Kommt es aus irgendeinem Grunde zum Absinken der Immunität, tritt ein „Wiederaufflackern" der Infektion ein. Die Gefäßlokalisationen der Rickettsiosen (Reservoire, welche auf dem Endotheliotropismus der Rickettsien beruhen) können klinische Späterscheinungen verursachen. — Anderseits muß die Reaktion des Organismus gegenüber den Rickettsien in Rechnung gestellt werden, wobei es zu einer echten Allergie kommen kann. Das *Schwarzmann-Sanarelli*-Phänomen der Rickettsiosen konnte so experimentell ausgelöst werden *(Roger)*; es lassen sich daraus die lokalen und allgemeinen Wirkungen ohne weiteres ableiten. Die Belastung durch die Rickettsiose tritt nicht immer isoliert auf; Ermüdung, Kälte, Entbehrungen, der Tabak, zusätzliche Infektionen können im Organismus eine neuroendokrine, nicht spezifische Reaktion auslösen. Die Überschneidung mit der Arteriosklerose ist möglich. — So lassen sich auch die verschiedenen klinischen Formen erklären und die infektiösen und endokrinen Theorien der *Bürger*schen Krankheit scheinbar auf einen Nenner bringen, wie auch der Anteil des „Infektionsterrains" bei gewissen Endokarditiden.

Zur Diagnostik: Man verfügt über eine gewisse Anzahl von Tests, um eine Rickettsien-Affektion zu identifizieren.

Der Nachweis von Rickettsien „in vivo" ist nicht immer leicht. Man kann stets versuchen, biologische Produkte (Blut oder bei Fehlen auch Urin) entweder intramuskulär zu inokulieren oder noch besser in das Bauchteil des Meerschweinchens bzw. der Maus, des Hamsters, des Kaninchens oder schließlich sogar in den Dottersack des Eies zu bringen. Die Resultate kann man nach 7—10 Tagen ablesen. Ist das Tier nicht spontan verendet, tötet man es. Man kann dann eine „Splenitis", Endothelläsionen und perivaskuläre Läsionen feststellen. Die Rickettsien werden durch *Giemsa*- oder *Machiavello*-Färbungen dargestellt. Man muß genügend Übung haben, um sie von den *Foa-Kureloff*-Körperchen zu unterscheiden, welche Lymphozyteneinschließungen in der Milz des Meerschweinchens darstellen und durch Giemsa ebenfalls gefärbt werden.

Die Reaktion der Tunica vaginalis des Hodens ist typisch für den Mäusetyphus.

Die Weil-Felix-Reaktion (Agglutination der Proteus-Bakterien OX 2 — OX K — OX 19 —) ist sehr nützlich, jedoch nicht spezifisch und hat besonderen Wert nur beim Flecktyphus. Man muß mindestens einen Titer von $^1/_{100}$ fordern. — Sie ist gleichfalls positiv beim Mäusetyphus bei hohen Titern ($^1/_{800}$—$^1/_{2000}$) und hält ungefähr zwei Monate an. Wenn so diese Reaktion eine Rickettsiose nachweisen läßt, so gibt sie doch keine genaue Auskunft über deren Art.

Die Intradermo-Reaktionen sind wenig brauchbar.

Die Reaktion der Komplement-Ablenkung wird in angloamerikanischen Ländern viel angewandt (*Plotz* und *Woodward*). Beim Q-Fieber ist sie bei einem Titer von $^1/_{20}$ positiv. Die laufende Erhöhung des Titers gibt den besten Test für die evolutive Entwicklung der Krankheit ab. Beim Fièvre boutonneuse ist sie viel später positiv. Im allgemeinen muß man zwei Wochen abwarten — und noch länger, wenn der Kranke zuvor Antibiotika erhalten hat. Sie ist maximal positiv nach zwei Monaten, wird dann nach und nach schwächer, kann aber über Monate noch bestehenbleiben.

Der Opsonin-Test (*Victor*) ist wenig gebräuchlich. Dabei wird die Phagozytose der Rickettsien durch die Neutrophilen nachgewiesen (er ist positiv, wenn 94% der polynukleären Neutrophilen phagozytär sind).

Beim augenblicklichen Stand der Dinge scheinen die Mikro-Agglutinations-Methoden nach *Weigl* am spezifischsten und genauesten *(Stuart, Harris, Giroud)*.

Das Antigen stellt einen infizierten Organextrakt dar (bebrütetes Hühnerei usw.). Nach Extraktion durch Äther, Zentrifugierung, Dispersion und Aussetzung in Merthiolat oder Ultraschall wird es mit dem verdächtigen Serum, das bei 58° inaktiviert wurde, während 30 Minuten in Kontakt gebracht. Nach einer gewissen Zeit erfolgt die mikroskopische Untersuchung (unregelmäßige Anhäufungen, welche durch Methylenblau oder *Giemsa*färbung sichtbar gemacht werden).

Die Erhöhung des Agglutinationstiters ist charakteristisch. Sie kann über Jahre anhalten.

Die lange Beständigkeit der biologischen Reaktionen, die Möglichkeit einer „Reaktivierung" und eines Wiederaufflackerns der Krankheit wirft diffizile Probleme auf. Besteht ein enger Parallelismus zwischen den klinischen und den biologischen Fakten? Hat der erhöhte Agglutinationstiter während der akuten Phase der Erkrankung die gleiche Bedeutung wie der positive Titer beim Fehlen klinischer Symptome? Welche Bedeutung hat schließlich der erhöhte Titer im Laufe von chronischen Gefäßerkrankungen, die, wenn sie auch ihren eigenen Verlauf haben, doch oft wie „aktive Spätfolgen" einer Rickettsien-Affektion imponieren, ob zuvor diagnostiziert oder nicht, ob manifest gewesen oder latent verlaufen?

Welche epidemiologische Bedeutung kommt solchen Reaktionen zu? Es ist noch zu früh, auf alle diese Fragen zu antworten.

Es soll jedoch an dieser Stelle in Analogie darauf hingewiesen werden, daß die Serodiagnose des Q-Fiebers beim Rind in hohen Titern während Monaten und Monaten, lange vor Auftreten einer klinischen Symptomatologie schon positiv sein kann. Es handelt sich da um ein mysteriöses Faktum, wofür es bei anderen Infektionskrankheiten nichts Vergleichbares gibt.

Die anatomischen Läsionen

Ohne hier näher auf alle die Läsionen eingehen zu wollen, welche im Laufe von Rickettsiosen sich einstellen können, wollen wir uns nur mit den gewöhnlich beobachteten Gefäßschäden beschäftigen. Die Rickettsiosen sind angiotrope Noxen, und dies gilt sowohl für die Läsionen während der akuten Phase der Infektion als auch für die Spätfolgen, welche nach diesen Affektionen eintreten können. Die Infektion im Experiment wie die akute Infektion beim Menschen haben vorwiegend vaskuläre Läsionen zur Folge, welche vor allem die kleinen Gefäße betreffen. Die Hauptgefäßschäden sitzen beim Flecktyphus im Bereich der Arteriolen: das sogenannte *Fränkel*sche Knötchen ist durch eine Endothelentzündung sowie eine perivaskuläre Infiltration aus Histiozyten und manchmal auch aus polynukleären Zellen gekennzeichnet *(Wolbach, Todd* und *Palfrey)*. Die Tendenz zur Thrombosierung ist eindeutig. Fast ähnliche Bilder findet man beim Fièvre bouton-

neuse, dem „Scrub-Typhus", den Rickettsiosen des Orients *(Settle, Pinkerton, Corbett).*

Die Vasodilatation mit Diapedese ist fast immer vorhanden.

Therapeutische Gesichtspunkte

Die Wirksamkeit von bestimmten Antibiotika bei evolutiv verlaufenden Rickettsiosen ist heute von allen Autoren anerkannt.

Das Oxytetracyclin *(Ornsbee* und *Pickens)*, das Aureomycin *(Clark, Lennette, Meihlejohle)*, das Spiramycin *(Giroud* und *Renoux)* sind besonders wirksam bei den Rickettsiosen, wobei im übrigen die gewöhnlichen symptomatisch wirkenden und prophylaktischen Maßnahmen notwendig bleiben.

Ein ausgedehnter prophylaktischer Feldzug unter besonderer Berücksichtigung veterinär-hygienischer Maßnahmen ist in Angriff genommen. Der Umfang der vorliegenden Aufgabe ist jedoch beträchtlich.

Anschr. d. Verff.: Prof. Dr. med. P. Michon und Prof. agrégé Dr. med. A. Larcan, Centre Hospitalier Régional, Nancy (M.-M.); 29, Av. Maréchal de Lattre.

Schrifttum kann bei den Verff. erfragt werden.

DK 616.981.71

Aus der Kinder-Infektionsabteilung des Wilhelminenspitals, Wien XVI (Vorstand: Dozent Dr. med. *Hermann Zischinsky*)

Die Möglichkeiten der Behandlung der Heine-Medinschen Krankheit im akuten Stadium

von HERMANN ZISCHINSKY

Zusammenfassung: Da die Heine-Medinsche Krankheit im Vordergrund des Interesses steht, werden die Möglichkeiten ihrer Behandlung besprochen. Zuerst wird gezeigt, daß wir über eine wirksame spezifische Therapie nicht verfügen; das Rekonvaleszentenserum, das γ-Globulin und die Antibiotika lassen keinen Erfolg erkennen. Es wird daher die Frage aufgeworfen, wo hier überhaupt die Grenzen der Behandlungsmöglichkeit liegen. Theoretische Erwägungen, Laboratoriumsuntersuchungen im Verein mit einem mitgeteilten Fall ergeben, daß die Viraemie und die Invasion des Virus ins Zentral-Nervensystem zu einer Zeit erfolgen, in der gewöhnlich noch nicht einmal der Verdacht auf eine Poliomyelitis ausgesprochen wird und die Kranken oft noch gar nicht in die Hand des Arztes kommen. So müssen wir, selbst wenn wir eine spezifische Therapie hätten, damit zu spät kommen. Trotzdem braucht man nicht zu pessimistisch zu sein. Es ist im akuten Stadium der Kinderlähmung doch mit der Behandlung viel zu erreichen. Die richtige Pflege, die Behandlung der Schlucklähmungen und der Atemlähmung stellen große und wichtige Aufgaben, wobei wir Ersprießliches leisten können. Die Errichtung von Poliomyelitis-Zentren wird befürwortet, weil nur diese über eine erfahrene Arbeitsgemeinschaft und über alle zur Betreuung und Behandlung nötigen Geräte verfügen können. Weiterhin wird kurz auf die Erfolge der Wiederherstellungsmaßnahmen verwiesen.

Summary: The possible therapy of Heine-Medin's disease is discussed, as this disease is in the contre of interest. Firstly it is pointed out that an effective specific therapy is not available. Neither application of the serum of convalescents, of γ-globulin and of antibiotics showed any result. The question therefore is discussed as to where the limits of therapeutic possibilities lie. Theoretical considerations and laboratory tests in conjunction with a recorded case indicate that viraemia and invasion of the virus into the central nervous system take place at a time when there is as yet no suspicion of poliomyelitis and the patient has not even come under a doctor's treatment. For this reason therapy will always come too late, even if there was a specific therapy available. All the same one need not be too pessimistic. Very much can be done during the acute stage of poliomyelitis. Useful and important points are: proper care and treatment of paralysis of deglutition and of respiration. The establishment of poliomyelitis centres is suggested, as only these can provide experienced working teams and all instruments necessary for management and therapy. Finally, results of rehabilitation methods are referred to.

Résumé: La maladie de Heine-Medin faisant actuellement l'objet d'un intérêt tout particulier, nous parlons ici des possibilités thérapeutiques quelle présente. D'abord, on montre que nous ne disposons d'aucune thérapeutique spécifique active; le serum de convalescent, la Globuline et les Antibiotiques ne permettent de constater aucun succès. De là la question est posée de savoir où se trouvent exactement dans ce cas les limites des possibilités thérapeutiques. Des considérations théoriques, des recherches de laboratoire en liaison avec un cas que nous exposons montrent que la présence du virus dans le sang et l'invasion du virus dans le système nerveux central ont lieu à une époque où habituellement on ne peut même pas soupçonner une poliomyélite et où les malades ne viennent même pas consulter le médecin. Aussi sommes-nous condamnés à arriver trop tard dans de tels cas, même si nous disposions d'une thérapeutique spécifique. Pourtant, il n'est point nécessaire d'être trop pessimiste. On peut quand même, au stade aigu de la paralysie infantile, arriver à certains résultats par la thérapeutique. Les soins appropriés, le traitement de la paralysie de la déglutition et de la respiration posent de grands et importants problèmes où nous pouvons obtenir des résultats fructueux. La création de centres spécialisés dans le traitement de la poliomyélite est conseillée. Ceux-ci sont seuls à pouvoir disposer d'un personnel expérimenté et de tous les instruments permettant d'assurer les soins et traitements nécessaires. Enfin on traite brièvement des succès des mesures de rétablissement (ou de réadaptation).

Die akuten Infektionskrankheiten haben in letzter Zeit viel von ihrer Gefahr verloren. Die Diphtherie ist stark abgesunken, der Scharlach verläuft völlig gutartig und Keuchhusten und Masern liegen in derselben Linie. Diese Charakteränderung ist in der Hauptsache epidemiologisch zu erklären. Es ist daher zu erwarten, daß einmal wieder bei der einen oder anderen Infektionskrankheit eine Änderung zum schlechteren eintreten kann. Wir dürfen daher niemals Möglichkeiten und Versuche zur Verbesserung der Therapie außer acht lassen. Im besonderen gilt dies für die Heine-Medinsche Krankheit. Hier vor allem deswegen, weil diese Krankheit so wie andere Viruskrankheiten sich der oben angedeuteten Wesensänderung der Infektionskrankheiten nicht angeschlossen hat; im Gegenteil, sie hat, man möchte fast sagen als Kompensation,

wesentlich an Bedeutung zugenommen, und zwar sowohl was Häufigkeit als auch was Verlaufsformen anlangt. Es ist also zweifellos die Sorge um die Behandlung dieser Krankheit aktuell.

Wenn wir uns nun mit dieser Frage besonders beschäftigen wollen, so müssen wir uns über zwei Fragen im klaren sein. Die erste ist die, ob es eine spezifische Therapie gibt. Wir bekommen ja — wie bei anderen Krankheiten auch — von den Eltern immer wieder die Frage vorgelegt, und wir Ärzte stellen sie ja auch, ob ein bestimmter Fall rechtzeitig noch in Behandlung gekommen wäre, beziehungsweise ob bei tödlichem Ausgang durch früheren Behandlungsbeginn der Kranke noch zu retten gewesen wäre. Die Diskussion dieser Frage hat nur dann einen Sinn, wenn wir über spezifische Maßnahmen verfügen. Die zweite Frage ist die, wo überhaupt die Grenzen der Therapiemöglichkeiten der Poliomyelitis liegen.

Wenden wir uns der **Frage der spezifischen Therapie** zu. So wie sich unsere Kenntnisse über die Ätiologie der Infektionskrankheiten mehrten, wuchsen auch beträchtlich die Kenntnisse über die Immunität. Denken wir an die *Degkwitz*schen Arbeiten über die Masernprophylaxe mit dem Masern-Rekonvaleszentenserum zurück. Wir haben aus diesen Versuchen gelernt, daß die Immunkörper im Serum eines Menschen, der die Masern überstanden hat, vorhanden sind und mit diesem einem anderen Menschen übertragen werden können. In Analogie dazu versuchte man, Poliomyelitis-Antikörper mit dem Serum eines Menschen, der diese Krankheit überstanden hatte, dem **Poliomyelitis-Rekonvaleszentenserum,** einem Erkrankten zu therapeutischen Zwecken zu verabreichen. Wir haben diese Methode seinerzeit sehr viel geübt, ohne dabei jemals einen Erfolg gesehen zu haben. So geriet diese Behandlung wieder in Vergessenheit. Es muß hierbei darauf hingewiesen werden, daß auch bei den Masern das Rekonvaleszentenserum nur prophylaktisch, niemals therapeutisch wirksam ist. Beim Poliomyelitisserum wurde von denjenigen, die daran glaubten, behauptet, daß eine Wirksamkeit nur dann zu erwarten wäre, wenn es noch vor Auftreten der Lähmungen gegeben würde; natürlich ein problematischer Wunsch. Einen weiteren Fortschritt bedeutete die Erkenntnis, daß die Antikörper ganz allgemein an das **Gamma-Globulin** gebunden sind, und weiters die Möglichkeit, letzteres rein zu gewinnen. Klinische Versuche ergaben, daß mit dem γ-Globulin genauso eine Masernprophylaxe zu machen ist wie mit dem Masern-Rekonvaleszentenserum. Allerdings ist, nebenbei gesagt, der Schutz mit ersterem nicht intensiver als mit letzterem, was eigentlich überraschen muß. Was war nun naheliegender als auch bei der Heine-Medinschen Krankheit einen Versuch mit dem γ-Globulin zu machen. Zuerst kamen aus Amerika erfolgversprechende Mitteilungen. Nun ist es aber wieder recht still damit geworden. Die ersten Versuche erstreckten sich auf die Prophylaxe, die natürlich wie bei den Masern nur im Sinne der passiven Immunisierung betrachtet werden und damit nur von kurzer Dauer sein konnte. Damit schied natürlich eine generelle Prophylaxe aus; sie kam nur für Einzelfälle in Frage. Das Ergebnis der Versuche war, daß eine Vorbeugung unter der Voraussetzung möglich ist, daß das γ-Globulin mindestens acht Tage vor Ausbruch der Erkrankung verabreicht wird, was natürlich nur in seltenen Ausnahmefällen zutreffen kann. Wissen wir doch aus Erfahrung, daß bei Geschwister-Erkrankungen die Zweiterkrankung gewöhnlich schon nach wenigen Tagen erfolgt, so daß auch da, wo die Bedingungen für eine Prophylaxe am günstigten lägen, die Zeit für die wirksame γ-Globulin-Anwendung zu kurz ist. Nach dem Gesagten ist ein Erfolg mit der γ-Globulin-Therapie noch weniger zu erwarten. Allerdings hat man ihn erhofft, namentlich in Fortführung des Gedankenganges vom Poliomyelitis-Rekonvaleszentenserum. Dabei wäre es vorstellbar, daß man in Fällen, in denen das γ-Globulin prophylaktisch zu spät gegeben wird, und Erkrankung erfolgt, wenigstens eine Milderung des Verlaufes erreichen kann. Es ist schwer, fast unmöglich, über Wirksamkeit oder Unwirksamkeit sichere Angaben zu machen. Ich kann nur sagen, daß ich in meinem großen Poliomyelitis-Krankengut niemals einen Anhaltspunkt für einen auch nur bescheidenen Erfolg mit der γ-Globulin-Behandlung gewinnen konnte. Damit dürfte ich wohl einer Meinung mit anderen, erfahrenen Kennern der Heine-Medinschen Krankheit sein. Es darf zuletzt nochmals darauf verwiesen werden, daß auch bei den Masern mit dem Rekonvaleszentenserum beziehungsweise mit dem γ-Globulin therapeutisch kein Erfolg zu erzielen ist, auch nicht im Sinne einer Abschwächung des Verlaufes bei zu später prophylaktischer Anwendung.

Eine weitere Hoffnung setzte man auf die **Antibiotika.** Daß diese hier unwirksam sind, ist zu bekannt, als daß man weitere Worte darüber zu verlieren bräuchte. Zuletzt wäre noch zu erwähnen, daß das **Cortison** nicht nur nicht indiziert, sondern kontraindiziert ist. Es braucht ja nur daran erinnert zu werden, daß beim Tierversuch den Affen Cortison verabreicht wird, um sie für die Infektion empfänglicher zu machen.

Was ich bisher vorbrachte ist leider nur negativ. Es müßte dies ein Ansporn sein, nach anderen erfolgversprechenden Mitteln und Methoden zu suchen. Es fehlt auch tatsächlich nicht an Versuchen und Vorschlägen von berufener und mehr noch unberufener Seite. Es mag daher berechtigt und auch notwendig sein, einmal darüber nachzudenken, warum auch theoretisch erfolgversprechenden Mitteln ein Erfolg versagt ist. Damit komme ich zur zweiten der oben gestellten zwei Fragen. Dazu ist eine Abschweifung in die **Pathogenese der Poliomyelitis** notwendig.

Wir nehmen heute an, daß das Poliomyelitisvirus primär in den Magen-Darm-Kanal und von hier aus auf irgendeinem Wege in die Blutbahn kommt. Es gelangt also auf dem Wege einer Viraemie in die verschiedenen Organe, vor allem ins Zentralnervensystem. Das Virus wurde auch tatsächlich mehrmals im Blut nachgewiesen, so zum Beispiel von *Bodian* in Affenversuchen mehrere Tage vor dem Auftreten der Lähmungen. Betrachten wir eines der bekannten Schemas (siehe Abb. 1), so sehen wir, daß der Virusnachweis im Blut während

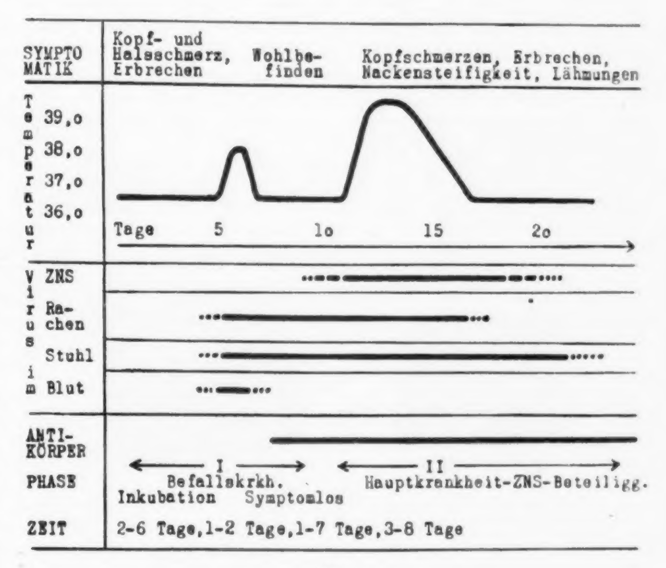


Abb. 1

des Initial- und Latenzstadiums gelingt. Mit Beginn des meningitischen Stadiums kann das Virus im Zentralnervensystem nachweisbar sein. Das heißt mit anderen Worten, daß im ersten Krankheitsabschnitt, in dem gewöhnlich an eine Heine-Medinsche Krankheit noch gar nicht gedacht wird, die Viraemie abläuft; und dann, wenn die ersten neurologischen Erscheinungen auftreten und erstmals der Verdacht auf eine Poliomyelitis ausgesprochen wird, ist die Invasion ins Zentralnervensystem

bereits erfolgt und damit das Virus im Nervengewebe fixiert. Was bedeutet das nun für die Aussichten einer spezifischen Therapie? Eine solche könnte natürlich nur vor der Invasion ins Zentralnervensystem einige Aussicht auf Erfolg haben. Wer kann aber in diesem Anfangsstadium schon eine Diagnose, auch nur vermutungsweise, stellen? Aber nicht nur das; wie viele Fälle kommen überhaupt schon zu dieser Zeit in die Hand des Arztes? In diesem Zusammenhang darf vielleicht darauf verwiesen werden, daß von weniger Kritischen manchmal ein Erfolg einem neuen Mittel zuerkannt wird, das unter der Voraussetzung, daß es vor Ausbruch der Lähmungen gegeben wird, wirksam sein soll. Meistens wird dann der Beweis dafür, daß es sich bei den erfolgreichen Fällen tatsächlich um eine Kinderlähmung gehandelt hat, schuldig geblieben.

Wir kommen nach dem eben Ausgeführten schon theoretisch zu dem Schluß, daß auf Grund der Pathogenese der Poliomyelitis eine erfolgreiche spezifische Behandlung gar nicht zu erwarten ist. Wie sieht es nun in der Praxis aus? Dies kann wohl am besten an einem von mir beobachteten Fall gezeigt werden, der in drastischer Weise die theoretisch gewonnene Erkenntnis unterstreicht und illustriert.

Anton Pf., 14 Jahre alt, erkrankt am 18. 6. 1956 mit Fieber bis 38,8°, Kopfschmerzen und Nackenschmerzen. Er wird in ein auswärtiges Spital eingeliefert. Bei der Aufnahme dort hatte er eine Nackenstarre, war aber sonst neurologisch o. B. Im Liquor fanden sich 800/3 Lymphozyten. Am 21. 6. erfolgte wegen beginnender Atemlähmung die Überweisung an meine Abteilung. Aus dem Aufnahmebefund: Benommen, unruhig und ängstlich. Atmet fast nur mit der auxiliären Atemmuskulatur des oberen Thorax und des Halses. Schluckatmung. Übrige Muskulatur intakt. Fieberfrei. Beträchtliche Nackenstarre. Kann Flüssigkeit schlucken. Bulbär-enzephalitische Poliomyelitis. Weiterhin starke Verschleimung, bei Unmöglichkeit auszuhusten. Tracheotomie, Eiserne Lunge. Daraufhin erholt sich der Kranke sichtlich. 22. 6. Sensorium meist getrübt. Fast ständig fibrilläre Zuckungen im Gesicht und Grimassieren. Die Extremitäten können bewegt werden und zeigen keine gröberen Störungen der motorischen Kraft. Plötzlich zunehmende Zyanose und exitus letalis. Aus dem Autopsiebefunde: Konsistenz des Gehirns und Rückenmarks stark herabgesetzt. An den Schnitten eine deutliche Rötung der grauen Substanz. Die Hyperämie im Bereiche der nuclei pontis und der Kerne am Boden des IV. Ventrikels besonders stark. An Querschnitten durch das Rückenmark die graue Substanz, besonders aber die Vorderhörner deutlich hyperämisch, von verwaschener Struktur, zum Teil von kleinen Blutungen durchsetzt. Die Veränderungen in allen Abschnitten etwa gleich stark. Histologisch: In Schnitten aus der Brücke neben einer Hyperämie örtlich auch perivaskuläre Infiltrate. Gleichartige Veränderungen im Bereiche der medulla oblongata. Im Bereiche des Rückenmarks in allen Abschnitten in der grauen Substanz eine starke perivaskuläre Zellinfiltration, ein ausgedehnter Ganglienzellausfall sowie zum Teil kleine Blutungen. (Die Abb. 2 zeigt nach einem Aquarell von *Wilhelm Dietz* einen Schnitt durch das Hals- und das Lendenmark. Zum Vergleich sind die analogen Schnitte eines normalen Rückenmarks beigefügt.)

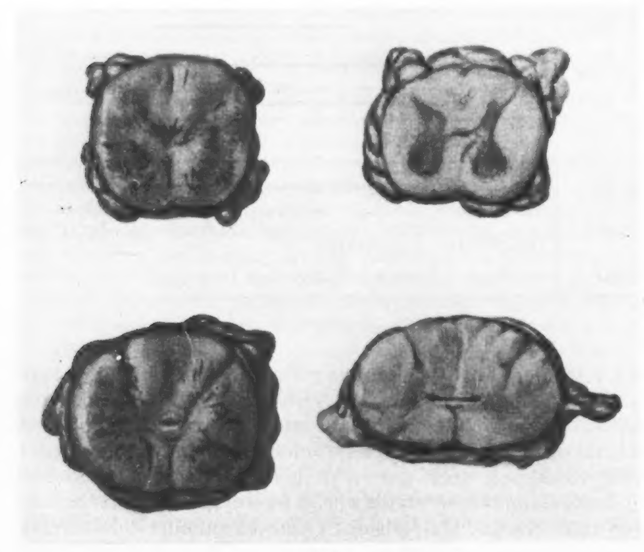


Abb. 2

Überblicken wir zusammenfassend die eben vorgebrachte Krankengeschichte. Es handelt sich um eine schwere bulbär-enzephalitische Poliomyelitis, die neben den meningealen Symptomen und der Benommenheit vorwiegend eine zentrale Atemlähmung mit starker Verschleimung und Unfähigkeit des Aushustens aufwies. Peripher keine nennenswerten Lähmungen. Im Gegensatz hierzu bestanden im ganzen Rückenmark makroskopisch und mikroskopisch schwere Veränderungen, wie wir dies erstmalig in der beigefügten Abbildung zeigen können. Es ist mit Sicherheit anzunehmen, daß bei diesem Kranken in den nächsten Tagen schwere Lähmungen der Extremitäten aufgetreten wären. Denn es ist ja doch unvorstellbar, daß so schwere anatomische Veränderungen dauernd symptomlos bleiben können. Wir sehen somit, daß die *anatomischen Veränderungen dem motorischen Ausfall vorangehen*, oder sagen wir vorsichtiger, vorangehen können. Beobachtungen wie in obigem Falle sind begreiflicherweise sehr selten; ich verfüge aber doch noch über den einen oder anderen Fall, der dem beschriebenen ähnlich, aber nicht so extrem ist.

Ziehen wir nun aus der vorgebrachten Krankengeschichte und aus dem vorher theoretisch Ausgeführten die für die Therapie wichtigen Schlüsse. Die Viraemie und damit die Invasion ins Zentralnervensystem erfolgt in einem Zeitpunkt, zu dem kaum noch ein begründeter Verdacht, geschweige denn die Diagnose zu stellen ist. Die Praxis zeigt uns außerdem, daß die anatomischen Veränderungen, zumindest in einer Anzahl von Fällen, den klinischen Ausfallserscheinungen vorausgehen. Wir *müssen* also mit einer Therapie zu spät kommen, selbst wenn uns eine spezifische zur Verfügung stehen würde. Daran wird sich leider auch in Zukunft nicht viel ändern.

Wir sind gewöhnt, in der Kinderlähmung eine ganz akute Erkrankung zu sehen; für diese gilt das eben Gesagte. Nun sehen wir in der letzten Zeit im Rahmen der sogenannten Kopfwanderung der Poliomyelitis *enzephalitische Formen*, die nicht so akut verlaufen. Ein Beispiel hierfür sei gestattet.

Franz H., 13½ Jahre alt, erkrankte am 24. 7. 1958 mit Müdigkeit und Appetitlosigkeit. Am 25. 7. 39°, Kopfschmerz und Erbrechen. 26. 7. 40°, nasale Sprache, Fehlschlucken durch die Nase. Am 30. 7. meningeale Zeichen. Einlieferung. Aus dem Aufnahmebefund: 38,2°, Sensorium etwas getrübt, Nackenstarre, Schlucklähmung, nasale Sprache, Ptose links, Extremitäten frei. Das Kind ist tonsillektomiert. Im Liquor 27/3 Lymphozyten. 2. 8. Subfebril. Parese des linken Schultergürtels. 4. 8. 38.8°. Schluckstörung gebessert. 6. 8. 37,9°. Befund ungeändert. 12. 8. Afebril. Schluckt wieder sehr schlecht. Sondenfütterung nötig. 16. 8. wieder 38,5°. Eine frische geringe aber eindeutige Parese beider unteren Extremitäten. Schluckt schlecht. 21. 8. Afebril. Zustand gebessert. Sondenfütterung kann abgesetzt werden. Weiterhin keine neuen Erscheinungen. Langsamer Rückgang der Paresen. Entlassen am 18. 10. mit noch deutlich nasaler Sprache.

Wir haben also hier einen Fall vor uns, der primär bulbär-enzephalitisch war und der bis zum 23. Krankheitstag immer wieder Fieberzacken aufwies. An diesem Tag traten erstmalig leichte Paresen der unteren Extremitäten auf.

Aus dieser Beobachtung ergibt sich, daß wir bei der bulbär-enzephalitischen Form der Heine-Medinschen Krankheit manchmal mit einem etwas schleichenderen Verlauf rechnen müssen, in dem es auch noch in der zweiten und dritten Krankheitswoche — was sonst bei der Poliomyelitis nicht vorkommt — zu einer Progredienz kommen kann. Diese betrifft wohl am ehesten das Gehirn, ausnahmsweise aber auch, wie wir eben gesehen haben, das Rückenmark. Wenn wir natürlich in solchen Fällen über den anatomischen Ablauf des Prozesses nicht unterrichtet sind, so dürfen wir, wenn auch mit bescheidenem Optimismus, erwarten, daß hier einige Aussichten für die Therapie gegeben wären, Es ist demnach ein ener-

gischer Versuch mit γ-Globulin und auch mit Tetracyclinen berechtigt.

Die Lage bei der Heine-Medinschen Krankheit ist also leider so, daß wir mit einer erfolgreichen spezifischen Behandlung nicht rechnen können. Es ergibt sich somit, daß wir unseren Kampf gegen diese Krankheit nur von der Seite der Prophylaxe aus führen können. Da wir hier nun in der Schutzimpfung eine wirksame Waffe zur Verfügung haben, ist es unsere Pflicht, dies energisch vorzutreiben.

Wenn ich bisher über die Behandlung der Poliomyelitis im akuten Stadium fast nur Negatives sagte, so darf man nicht glauben, daß man dabei nur tatenlos zusehen müßte. Es kann in diesem Zeitpunkt viel Wertvolles geschehen, und es kann auch mancher Schaden gestiftet werden. An erste Stelle ist da wohl die sachgemäße **Pflege** zu stellen. Zu dieser gehört aber viel Übung und Erfahrung, die nur durch jahrelange Betätigung erworben werden kann. Dies schon deswegen, weil heute das klinische Bild der Krankheit so mannigfaltig und vor allem wandelbar ist. Namentlich die jetzt so häufigen bulbär-enzephalitischen Formen machen uns da viel zu schaffen. Dazu kommt noch, daß die Poliomyelitis, zumindest in kleineren Orten, nicht gar so häufig ist. Es sind daher Poliomyelitiszentren erstrebenswert, in denen eine größere, an Erfahrung reiche Arbeitsgemeinschaft verschiedener Fachleute und Hilfskräfte, aber auch die zur Behandlung, vor allem der Atemlähmung, nötigen Geräte zur Verfügung stehen. Das eben Gesagte ergibt auch die Forderung, daß ein Kinderlähmungsfall ins Spital gehört. Man könnte sich wohl auf den Standpunkt stellen, daß ein leichter Fall in häuslicher Pflege bleiben könnte. Da ist aber etwas Wichtiges zu beachten: Ein entscheidender Faktor in der Frühbehandlung der Poliomyelitis ist die *Ruhigstellung* des Kranken. Dies gilt namentlich für die bulbär-enzephalitischen Formen, daher vor allem auch für die Fälle mit Atemlähmung. Es ist zum Beispiel sicher ungünstig, wenn man solche Kranke weithin transportieren muß, wie dies zum Zwecke der künstlichen Beatmung nötig ist. Ich habe immer wieder gesehen, wie solche Kinder in völlig erschöpftem Zustand eingeliefert wurden. Daher sollte man Poliomyelitisfälle, bei denen die Notwendigkeit künstlicher Beatmung auch nur entfernt in Frage kommt, sofort abgeben. Und da man am Anfang bei keinem Fall voraussagen kann, was in den nächsten Stunden aus ihm wird, muß obige Forderung, daß jeder Poliomyelitisfall in eine *Fachstation* gehört, besonders unterstrichen werden.*)

Große Anforderungen stellen die verschiedenen Formen der *Schlucklähmung*. Es kommt vor, daß Kranke tagelang keinen Tropfen Flüssigkeit zu sich nehmen können. Dazu kommt, daß die Sondenfütterung häufig schlecht vertragen wird und einen Kollaps nach sich ziehen kann. Wir gehen damit nur äußerst vorsichtig zu Werk und suchen lieber mit Infusionen über die kritische Zeit hinwegzukommen. Dabei kommt uns der Umstand zu Hilfe, daß die Schlucklähmung meist gute Rückbildungstendenz hat und so deren Höhepunkt oftmals schon nach einigen Tagen überschritten wird.

Ganz besondere Erfahrung erheischt die Behandlung und Pflege der *Atemlähmung*, bei der die verschiedenen Arten von Atmungsgeräten zur Anwendung kommen, wie Eiserne Lungen vom Typ der Dräger-Lunge, die nach meiner Erfahrung wohl eines der vollkommensten Geräte ist, der Engström, der Poliomat usw. Wir haben bei der Atemlähmung zwei Formen: die periphere oder trockene und mehr gutartige Form und die zentrale, meist bösartige, auch feuchte Form genannt. Bei dieser spielt, als bulbär bedingt, die Verschleimung infolge Unfähigkeit auszuhusten eine große Rolle. Wir haben hier wichtige Aufgaben bei der Abbeförderung des Sekretes durch eigene Absaugevorrichtungen; auch ist hier des öfteren die Tracheotomie indiziert. Daß da dann die Pneumonie als Komplikation oft bedeutungsvoll sein wird, liegt auf der Hand. Dann werden natürlich auch Antibiotika in ihre Rechte treten, die wir meist schon prophylaktisch geben.

Sehr wichtig ist von allem Anfang an die *Lagerung* der Kranken, weil davon weitgehend das weitere Schicksal abhängen kann. Wie oft haben wir bei anderwärts unzweckmäßig Versorgten unsere liebe Not, vorerst einmal Kontrakturen zu beseitigen, was manchmal nur operativ geschehen kann.

Ich habe mit diesen kurzen, skizzenhaften Ausführungen nur zeigen wollen, welche schweren Aufgaben bei Poliomyelitis schon im akuten Stadium unser harren und wieviel und Entscheidendes wir da leisten können. Ich hoffe, damit das Negative, das ich über die Möglichkeiten einer spezifischen Therapie gesagt habe, stark abschwächen zu können. Bedenken wir nun noch, welche großen und auch erfolgreichen Aufgaben uns weiterhin bei der *Wiederherstellung* gestellt werden. Ich kann ohne Überheblichkeit sagen, daß wir mit unseren weitgesteckten Behandlungsarten, wie sie in modernen, über große Erfahrung verfügenden Behandlungszentren geübt werden, sicherlich Großes leisten können. Meiner Ansicht und Erfahrung nach ist diese Vollkommenheit, zumindest im Kindesalter, dort in erster Linie gegeben, wo der Kranke seine Behandlung von Anfang bis zu Ende an einer und derselben Station durchmacht und wo diese Behandlung von einer gut zusammengespielten Arbeitsgemeinschaft durchgeführt wird, wie dies auf meiner Abteilung der Fall ist. Hier fühlen sich die Kinder schon zu Hause, wenn sie immer wieder einmal, bei schweren Fällen Jahre hindurch, für einige Wochen zur Behandlung aufgenommen werden; auch kennt das Personal jeden Fall und seine Eigenheiten genau. Auf diese Weise ist das Endergebnis einer Heine-Medinschen Krankheit in der Mehrzahl der Fälle recht befriedigend.

Anschr. d. Verf.: Dozent Dr. med. Hermann Zischinsky, Wien VIII, Josefstädter Straße 76.

DK 616.988.23 - 085

*) Vergl. hierzu auch die Beiträge von P. Mollaret, Münch. med. Wschr., 99 (1957), S. 1122—1131 und 100 (1958), S. 761—765 sowie von H. Sack 100 (1958), S. 797 und S. 851. D. Schriftltg.

Aus der Univ.-Augenklinik München (Direktor: Prof. Dr. med. *W. Rohrschneider*), der Chirurg. Univ.-Poliklinik München (Direktor: Prof. Dr. med. *H. Bronner*) und der Privatklinik München-Harlaching (Beh. Arzt: Priv.-Doz. Dr. med. *W. Trummert*)

Über traumatische Pasteurella-Phlegmonen beim Menschen*)

von W. TRUMMERT, H. REMKY und C. ANDERS

Zusammenfassung: Pasteurella-Phlegmonen werden zweifellos meistens verkannt, insbesondere wenn die Eintrittspforte des Erregers keine Tierbißverletzung war. Die außergewöhnlich kurze Latenzzeit zwischen den häufig minimalen Hautverletzungen und den subjektiven und objektiven Symptomen (letztere meist überraschend heftig), kann einen klinischen Hinweis geben. Die diagnostische Anwendung des Pasteurella-Antigens von *J. Reilly* bewirkte in unseren 7 Fällen nicht nur positive Lokal- und Herd-Reaktionen, sondern führte auch zur prompten Heilung der zum Teil therapieresistenten und langwierigen Krankheitserscheinungen (entgegen den Beobachtungen anderer Autoren hatten wir 3 Fälle gesehen, in denen Antibiotika versagten). — Die Brauchbarkeit eines neuen Hämagglutinations-Testes, der in 6 Fällen wiederholte Kontrollen des Serum-Antikörper-Spiegels ermöglichte, wird diskutiert.

Summary: Pasteurella phlegmons are usually not diagnosed, especially when the portal of entry was not caused by the bite of an animal. The usually short latent period between the small injury to the skin and the subjective and objective symptoms (the latter mostly being exceedingly marked) may be of diagnostic value. The diagostic application of the pasteurella-antigen of *J. Reilly* led in our seven cases, not only to a positive local and focal reaction, but also resulted in prompt cure of these partly irresponsive and protracted clinical symptoms. In contrast to the observations of other authors, administration of antibiotics failed in three cases. — The usefulness of a new haemagglutination test which in 6 cases permitted of repeated tests of the serum-antibody level, is discussed.

Résumé: Les phlegmons à Pasteurelle sont souvent méconnus, en particulier lorsque la porte d'entrée de l'agent n'est pas une morsure d'animal. La période de latence exceptionnellement courte entre de minimes blessures de la peau et l'apparition de symptômes subjectifs et objectifs (ces derniers étant presque toujours très violents) fournit une indication clinique. L'emploi à des fins de diagnostic de l'antigène Pasteurelle de *J. Reilly* n'a pas seulement provoqué, en ce qui concerne nos 7 cas, des réactions locales et focales positives, mais surtout a amené aussi une prompte guérison des phénomènes morbides qui résistaient en partie à toute thérapeutique (à l'encontre des observations d'autres auteurs, nous avons rencontré 3 cas sur lesquels les antibiotiques demeuraient sans action). L'emploi d'un nouveau séro-test d'agglutination, qui permit dans 6 cas des contrôles répétés du taux des anticorps du sérum, est discuté.

Anlaß zu unserer heutigen Mitteilung ergab der folgende Krankheitsfall, den wir im Mai 1958 beobachteten und behandelten:

Frl. **Kr.**, 21j. Studentin der Naturwissensch. (Deutsch-Venezuelanerin) wurde uns durch den Kursassistenten des zoolog. Praktikums zugewiesen, weil sie an einer akuten, hochschmerzhaften Entzündung am li. Arm erkrankt war. — Bei der Untersuchung zeigte sich eine ziemlich umschriebene, als sehr beträchlich angegebene Druckschmerzhaftigkeit im proximalen Anteil der radialen Extensorengruppe. Dieser Schmerzbezirk war leicht angeschwollen, minimal gerötet und deutlich wärmer anzufühlen als die weitere Umgebung. Eine Fluktuation bestand nicht. Die kubitalen Lymphknoten waren nicht zu tasten, dagegen waren die axillären Lymphknoten mäßig druckempfindlich und deutlich vergrößert. Kein lymphangitischer Streifen erkennbar. Schmerzen wurden im ganzen li. Arm angegeben (wobei aber kein bestimmter Nervenlauf als besonders schmerzhaft erschien); die Beweglichkeit im Hand-, Ellbogen- und Schultergelenk li. war ebenfalls schmerzhaft und eingeschränkt, die Gelenke selbst aber waren äußerlich unauffällig. — Bei genauerer Untersuchung wurde auch der li. Daumen als schmerzhaft und leicht angeschwollen gefunden; dicht unterhalb des Nagelbetts war eine winzige, nadelstichartige Verletzung, die als Stichwunde (beim Präparieren eines Meerschweinchens) 3 Tage vorher zugezogen worden war. Die sonstige Anamnese hatte nichts Besonderes ergeben. — Temperatur normal, doch hatte die Pat. am Vortag „Fiebergefühl" (nicht gemessen). Im Blutbild 7800 Leuko., davon 8% Stab., 27% Seg., 51% Ly., 3% Eos., 11% Mono.

Auf Grund dieser Vorgeschichte, der sehr kurzen Zeitspanne bis zum Auftreten der Krankheitserscheinungen und insbesondere auf Grund der Diskrepanz zwischen dem Lokalbefund und den subjektiven Beschwerden wurde der Verdacht auf eine Pasteurella-Infektion erhoben. Da im allgemeinen diese sehr gut auf Antibiotika ansprechen, wurde sofort eine Behandlung mit Penicillin (1,0 Mill. OE. tägl.) begonnen; der li. Arm wurde auf einer Schiene ruhiggestellt und lokal mit Ichthyol- und Alkoholumschlägen behandelt. Zunächst schien eine Besserung der Erscheinungen unverkennbar, die Schulter- und Oberarmschmerzen gingen zurück; die Temperaturen lagen nicht über 37,5 Grad. — Am 6. Behandlungstag war aber der Befund am Daumen und Vorderarm praktisch noch unverändert und die Pat. wurde in die Privatklinik Harlaching aufgenommen. Temp. 37,2 Grad; BSR. 4/14 mm; Leuko 12 200 (davon 52% Ly., 16% Eos.!).

Der Empfehlung von *R. Worms* (1) gemäß wurde das Antibiotikum, welches keinen eindrucksvollen Effekt zeigte, gewechselt und nun Reverin (250 mg tgl. i/v.) gegeben, dazu tgl. 5 ccm Irgapyrin i/m. Die Schmerzen im li. Arm nahmen weiterhin etwas ab, die Schwellungen gingen zurück; es blieben aber die Bewegungseinschränkungen im li. Hand- und Ellenbogengelenk.

Am 11. Behandlungstag traf das von *P. Mollaret* (Paris) freundlicherweise überlassene Pasteurella-Antigen hier ein, dessen Anwendung uns aus diagnostischen und therapeutischen Gründen angezeigt schien: *J. Reilly* hatte nämlich zusammen mit *P. Tournier* und *R. Bastin* (3) nachweisen können, daß bei menschlichen Pasteurella-Phlegmonen eine spezifische Allergisierung erfolgt, und er stellte ein homologes Antigen aus Kulturfiltraten von Pasteurella septica (multocida) her; damit läßt sich mit hoher Zuverlässigkeit im Intrakutan-Test die Diagnose bei menschlicher Pasteurellose stellen, was wesentlich einfacher ist als der direkte Erregernachweis aus den Phlegmonen. — Interessant für den behandelnden Arzt wie für den Pat. ist aber, daß die diagnostische Intrakutan-Injektion häufig eine schlagartige Beeinflussung der zumeist hartnäckigen und langwierigen Infektion bewirkt. *R. Worms* wies kürzlich in dieser Wschr. (2) darauf hin, daß nicht nur Ankylosen und Schmerzhaftigkeit, sondern auch Osteoporosen damit in kürzester Zeit zum Verschwinden gebracht werden konnten, was *Reilly u. Mitarb.* (3) erstmals beobachtet hatten.

Bei unserer Studentin trat dieses Phänomen prompt auf: es bildete sich nicht nur wenige Stunden nach der Injektion von 0,1 ccm Antigen ein gut fünfmarkstückgroßes Erythem am Injektionsort aus, das ebenso rasch wieder verschwand; in der Nacht kam es zu einem Fieberanstieg auf über 38 Grad und zu einer schmerzhaften Reaktion in allen ursprünglich be-

*) Herrn Prof. Dr. med. A. Marchionini zum 60. Geburtstag gewidmet.

troffenen Bezirken, am Folgetag sah man eine erythematöse Schwellung von ca. 10 cm ∅ (die im Verlauf von vier Tagen abklang). Parallel dazu ging eine wesentliche Besserung der noch vorher restierender Beschwerden.

Während der Fieberzacke waren die Leuko von 6000 auf 13 500 gestiegen; zwei Stunden später sogar 16 000, am Folgetag früh 8600 (im Diffz.-Blutbild post Inj. deutliche Linksverschiebung, Eosinophile: 2% — 9% — 8% — 5%).

Der Besitz des *Reilly*schen Antigens brachte uns *(Remky* und *Trummert)* auf den Gedanken, eine **serologische Antikörperbestimmung** bei unserer Pat. zu versuchen.

Die Antigenlösung erwies sich als eiweißhaltig (116 mg%; Mikromethode nach *Remky*), so daß ein Präzipitationstest erfolgversprechend erschien; ein Diffusionsversuch im halbflüssigen Milieu fiel jedoch negativ aus. Obwohl als Antigen kein reines Lipopolysaccharid zur Verfügung stand, wurde dann ein Hämagglutinationsversuch unternommen. — Auf der Basis der vom *Institut Pasteur* (Paris) für die Durchführung des Hämagglutinationstestes nach *Middlebrook-Dubos* gegebenen Richtlinien und des für Kammerwasseruntersuchungen bewährten Vorgehens (*Witmer*; *Remky*: Mikroreaktion mit vergrößertem Volumen sensibilisierter Erythrozyten) wurden Hammelerythrozyten nach wiederholtem Kontakt mit dem Antigen gewaschen und mit Serumverdünnung der Patientin (1:2 bis 1:1024) bebrütet. Die mikroskopische Ablesung der Reaktion auf Hohlschliffträgern ergab vor dem Kutantest einen **Agglutinationstiter** von 1:16, am Tage nach dem Kutantest einen solchen von 1:256.

Die Spezifität der erwähnten Seroreaktion konnte im Hinblick auf negative Befunde serologischer und klinischer **Kontrollversuche** kaum bezweifelt werden (serologisch: Patienten-Serum / nichtsensibilisierte Hammelerythrozyten ∅; Pat.-Serum plus Antigen / sensibilisierte Hammelerythrozyten ∅; klinisch: bei Vergleichspersonen nach Antigenzufuhr Kutanreaktion ∅, Agglutination ∅).

Wegen noch weiterbestehender geringgradiger Ankylose und Schmerzhaftigkeit im Ellenbogengelenk erhielt die Patientin zehn Tage nach der diagnostischen Antigengabe eine zweite Intrakutan-Injektion (0,1 ccm). Diesmal traten weder Temperaturanstiege noch Herdreaktionen auf; es entwickelten sich lediglich flüchtige Erytheme beider Injektionsstellen, welche vorübergehend schmerzhaft wurden. Bereits am folgenden Tage war die Patientin völlig beschwerdefrei und blieb es auch.

14 Tage nach der ersten bzw. 4 Tage nach der zweiten Antigenapplikation wurde im Serum ein Agglutinationstiter von 1:64 gefunden (also kein neuer Anstieg mehr).

Wir glauben, daß es berechtigt war, diesen Behandlungsfall so ausführlich darzustellen; denn er enthält alle wesentlichen Kriterien einer menschlichen Pasteurella-Phlegmone.

Pasteurella-Bakterien sind eine Gattung kleiner, ellipsoider Stäbchen; sie zeigen in mit Alkohol fixierten Ausstrichen von Organen meist Polfärbung; Methylenblau färbt die Enden stärker, so daß Ähnlichkeit mit Doppelkokken entsteht. Sie sind unbeweglich und wachsen gut auf den gebräuchlichen Nährböden. Kohlenhydrate werden wenig gesäuert; nie Gasbildung. Gelatine nicht verflüssigt, auf Blutagar keine Hämolyse (*R. Müller*).

Zu den Pasteurellae gehören:

1. der 1894 von *A. Yersin* und unabhängig davon von *Kitasato* entdeckte Pestbazillus (Past. pestis),
2. die 1912 von *McCoy* und *Chapin* entdeckte Past. tularensis, Erreger der Tularämie des Menschen und der Tiere,
3. die Past. pseudo-tuberculosis, 1883 entdeckt von *Malassez* und *Vignal*; sie ist hauptsächlich pathogen für Haus- und Nagetiere, wichtig als Krankheitserreger bei Laboratoriumstieren (wo sie — wie *Névot* betont — u. U. zu Fehldeutungen bei der Autopsie führen kann). Beim Menschen wurde neuerdings durch die Arbeiten von *Knapp* und *Maßhoff* (8) sowie durch *König* und *Maurath* (9) die abszedierende retikulozytäre Lymphadenitis, die unter dem Bild einer akuten Appendizitis verlaufen kann, als eine besonders interessante Pasteurellose bekannt.
4. die Past. multocida (septica), deren Entdeckung von den Franzosen auf *Toussaint* (1879), von anderen auf *Hueppe*, der 1886 die Septicaemia haemorrhag. bei Vögeln und Säugetieren beschrieben hatte, zurückgeführt wird. Schon 1878 hatte *Kitt* in München sie bei einer Seuche unter Wildschweinen, Hirschen und Rindern gefunden.

Unterscheidungen nach verschiedenen Tiergattungen wurden getroffen (Past. boviseptica, felis, caniculida, muridida, avicida usw.); *Reilly und Mitarb.* weisen aber darauf hin, daß die Antigene verschiedener Tierstämme im Intrakutan-Test gleichartig wirken, ebenso wie diese Stämme serologisch nicht trennbar sind.

Beim Menschen ist die past. multocida kein Sepsis-Erreger. Ob die wenigen, im Schrifttum zu findenden Berichte über Pneumonien, Pleuritiden und Meningitiden mit Nachweis von Pasteurella stets Reininfektionen waren, erscheint uns nicht als absolut erwiesen. Vielmehr ist beim Menschen die posttraumatische Infektion an den Extremitäten die typische Erkrankung, wobei eine Ausbreitungstendenz über die primär betroffenen Gliedmaßen hinaus vermißt wird. Die Beobachtung einer Phlegmone im Hals-Schultergebiet (mit Ausbreitung bis ins obere Mediastinum) nach Daumenverletzung durch eine zersplitterte Futterschüssel der Hauskatze, welche *Worms* und *Le Quintrec* publizierten (1), ist eine Rarität.

Nachdem 1930 *O. Kapel* und *J. Holm* in Dänemark erstmals Katzenbiß-Phlegmonen mit Pasteurella septica beschrieben hatten, folgte in Deutschland 1941 die Arbeit von *B. Weber* (München), der über neun bakteriologisch gesicherte Fälle von Katzenbiß-Phlegmone und über eine Hundebiß-Phlegmone berichtete; die kulturellen Nachweise hatte *W. Rimpau* erbracht.

In der Folgezeit haben sich vor allem die Franzosen für die Pasteurellose „d'inoculation cutanée" interessiert und unterscheiden nach dem klinischen Bild und dem Verlauf nach **zwei Formen:**

1. Akut-fieberhafte Form, die ein Panaritium oder Phlegmone (mit oder ohne Lymphangitis) bietet und in Vereiterung übergehen kann. Sie ist meist ein umschriebener Prozeß, der manchmal auf die Sehnenscheiden und die periartikulären Gewebe übergreift.

Auffallend ist der sehr kurze Zeitraum zwischen der fast immer minimalen Hautläsion (= Eintrittspforte!) und den objektiven und subjektiven Krankheitserscheinungen. Nicht selten stehen letztere in so krassem Gegensatz zum Befund, daß an Aggravation gedacht wird. — Dies Symptom gilt auch für die

2. subakute Form, die praktisch fieberlos verläuft und kaum Entzündungserscheinungen an der primären Verletzungsstelle macht. Charakteristisch sind hier Gelenkerscheinungen, insbesondere an den kleinen Gelenken der Finger, bis zu röntgenmanifesten Osteoporosen. Die regionären Lymphknoten reagieren mit, vereitern jedoch nicht. — Unsere eigene Pat. bot das Bild der Form 2.

In den letzten Jahren war von uns im Münchener Raum nur noch ein Fall von kutaner Pasteurella-Infektion beobachtet worden (1956): Es handelte sich um die Ehefrau des einen von uns, welche sich durch Stichverletzung an einem dünnen Nagel ein Panaritium an der Daumenkuppe zugezogen hatte; wenige Tage später (nach Abheilung der Lokalinfektion) Lymphknotenschwellung in der Achselhöhle und heftige Schmerzen im ganzen re. Arm, die trotz Ruhigstellung und Behandlung mit verschiedenen Antibiotika fast 3 Wochen unverändert lang anhielten. Dabei kaum subfebrile Temperatur. Auf der Durchreise sah *R. Worms* zufällig die Pat. und nahm eine Pasteurella-Infektion an. Tatsächlich brachte die einmalige intrakutane Inj. von 0,1 ccm *Reilly*-Antigen nicht nur ein pos. Lokalerythem, sondern das Abklingen aller Erscheinungen innerhalb von 48 Std., nach flüchtiger Verstärkung der Beschwerden.

Die Tatsache, daß die deutschen Veröffentlichungen über Pasteurella-Phlegmonen erstmals aus dem Münchener Raum erfolgt waren, veranlaßten uns, nach evtl. unerkannten Fällen Umschau zu halten. Seit Anfang August 1958 konnten wir in der Chirurg. Univ.-Poliklinik unter den ambulanten Kranken 8 Fälle erfassen, bei denen die Vorgeschichte, das klinische Bild und der Verlauf den Verdacht auf eine Pasteurella-Infektion nahelegte. Aus Tabelle 1 sind die wichtigsten dieser klinischen Hinweise ersichtlich; bei allen diesen Pat. hatte die Vorbehandlung — teils konservativ, teils operativ — nicht den üblicherweise zu erwartenden Erfolg gebracht. Der Pasteurellose-Verdacht wurde bei 5 Pat. (Nr. 1—5 der Tabelle) sowohl durch den positiven Intrakutantest mit *Reilly*-Antigen als auch durch die (vor und nach Antigengabe) erhobenen Agglutinationstiter hinreichend bestätigt. (Vgl. Titer auf Abb. 1.)

Bei diesen 5 Pat. erfolgte stets als Reaktion auf die intrakutane Injektion von 0,1 ccm Antigen dasselbe wie bei unserem ausführlich beschriebenen ersten Fall. In den darauffolgenden

Tabelle 1

Nr. Name	Beruf Alter	Chirurg.-klinische Diagnose	Infektionsmodus bzw. primäres Trauma	Dauer und Art der Vorbehandlung	Chirurg. Behandlung	Zustand nach intrakutaner Inj. von Reilly-Antigen
1 Gö.	Hausfrau 52 J.	Infizierte Holzsplitterverletzung re. Kleinfinger-Ballen Verletzung und Erkrankung an gleicher Stelle	Beim Reinigen der Haustreppe mit einem Holzsplitter verletzt. Im Hause wohnen mehrere Hunde und Katzen. Primäres Trauma	3 Tage Keine Antibiotika Ichthyol-Alkohol Nebacetin-Salbe	Konservative Behandlg. Gipsschiene	Örtlich vermehrte Schmerzen, allgemeine Abgeschlagenheit, schlagartige Schmerzbesserung, schnelles Abklingen der örtlichen Veränderungen
2 Ha.	Hausfrau 56 J.	Infizierte kleine Stichverletzung re. Mittelfinger-Endglied Verletzung und Erkrankung an gleicher Stelle	Eisernes Balkon-Blumengestell gereinigt und mit Kakteen-Stachel verletzt. Balkon wird von Katzen begangen. Primäres Trauma	14 Tage Keine Antibiotika Graue Salbe Ichthyol-Salbe Nebacetin-Salbe	Inzision: sulzig-gallertig verändertes Gewebe, k e i n Eiter erkennbar	Örtliche und allgemeine Reaktion, Fieber, Gliederschmerz, danach schlagartige Besserung, schnelle Heilung
3 Rö.	Kassierin 59 J.	Infizierte Schürfwunde li. Mittelfinger Verletzung und Erkrankung 1. an gleicher Stelle 2. sekundär am Handgelenk	Schürfwunde an einer Kellerwand zugezogen; mit dieser Verletzung später Möbel- und Bodenwäsche. Keine Haustiere in der Umgebung. Kein primäres Trauma.	11 Tage Keine Antibiotika Ichthyol Augenborsalbe	Konservative Behandlg. Bindenverbände	Örtliche und allgemeine Reaktionen, Kopfschmerzen, Fieber, Gelenkschmerzen; dann plötzliches Nachlassen der Schmerzen, schnelle Heilung
4 La.	Spülerin 29 J.	Infizierte Schnittwunde li. Kleinfinger Verletzung und Erkrankung 1. an gleicher Stelle 2. V. Fingerhandstrahl und Handgelenk und ulnarer Unterarm	Beim Fensterputzen geschnitten; mit dieser Wunde weiter Gaststättengeschirr gespült, Tischereinigen Kein primäres Trauma	12 Tage Supracillin, 3 Inj. Ichthyol-Alkohol Nebacetin-Salbe Augenborsalbe	Inzision. 4 Tage später Nachinzision. Torpide Wundverhältnisse Sulzig-ödematös verändertes Gewebe, w e n i g Eiter	Erhebliches lokales und generalisiertes, allergisches Exanthem. Kopfschmerz, Fieber, Brechreiz, Arm- und Gelenkschmerzen. Dann sehr schnelles Schwinden der Schmerzen, rasche Heilung der Inzisionswunden
5 Mu.	Waldarbeiterin 28 J.	Handrückenphlegmone unbekannter Genese (Infiz. Insektenstich? Infizierte kleine banale Verletzung?)	Im Laufe der berufsmäßigen Waldarbeit (Schneiden von Gestrüpp und Sträuchern) entstanden Primäres Trauma?	20 Tage Keine Antibiotika Graue Salbe Augenborsalbe	Inzision: Entleerung weißlichen Eiters. Ödematös-gallertige Veränderung der Umgebung Schlechte Heilungstendenz	Örtliche vermehrte Schmerzen, Hitzegefühl, Abgeschlagenheit. Rasches Nachlassen der Schmerzen, beschleunigte Abheilung

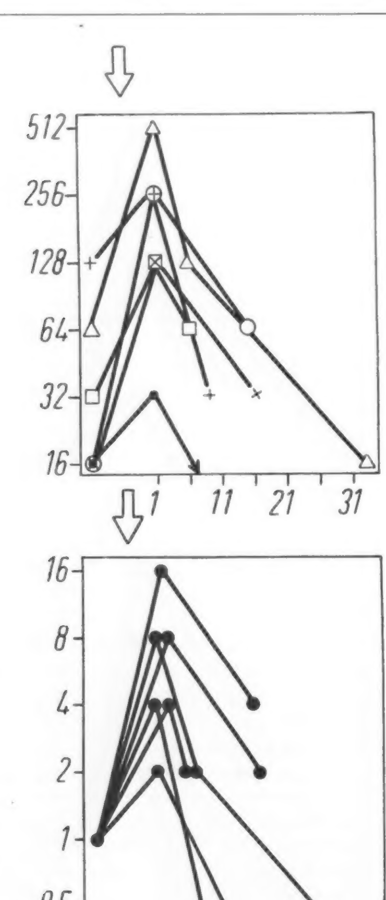


Abb. 1. ↓ = Antigenzufuhr (= Tag O; Zeitangabe in Tagen)
O b e r e H ä l f t e : absolute Agglutinationstiter
U n t e r e H ä l f t e : relative Agglutinationstiter (auf Ausgangswert bezogen)
Patientensymbole wie in Tabelle 2

24 Stunden wurde übereinstimmend ein mehr oder minder schlagartiges Schwinden der Krankheitserscheinungen verzeichnet, nach vorausgehender flüchtiger Verstärkung der Beschwerden, teilweise unter Fieberschub und Allgemeinreaktion. Die bei einigen der Pat. sehr zögernde Wundheilung ging dann prompt vonstatten, ohne daß nochmalige Komplikationen auftraten. Beim Abschluß der Behandlung waren Lokalbefund und Funktion wirklich ad integrum restituiert. (Osteoporosen hatten wir übrigens bei unserem Krankengut nicht festgestellt.)

Tabelle 2

Patienten	Kutan-Reaktion	Herd-Reaktion	Aggl.-Reaktion	Therap. Effekt
○ Kr.	+	+	+	+
□ Gö.	+	+	+	+
× Ha.	+	+	+	+
△ Rö.	+	+	+	+
+ La.	+	+	+	+
● Mu.	+	+	+	+
Ho.	+	?	∅	∅
Fe.	+	∅	∅	∅
Sch.	+	∅	∅	∅
Kontrollpersonen				
VP 1	∅	—	∅	—
VP 2	∅	—	∅	—
VP 3	∅	—	∅	—

Bei unseren Pat. konnte kein bakteriologischer Direktnachweis geführt werden; bei einigen war nur eine konservative Behandlung erfolgt, bei anderen war wegen des langen Bestehens der Erkrankung — teilweise mit subakutem Verlauf — bzw. wegen Vorbehandlung mit Antibiotika eine Erregerbestimmung illusorisch geworden.

Im Gegensatz zu den Angaben der neueren Literatur versagte bei Fall 4 die antibiotische Behandlung mit Penicillin-Streptomycin trotz beträchtlicher Dosis, während die einmalige Antigen-Gabe dann rasche Heilung brachte.

Erwähnenswert bei einzelnen unserer Pat. war noch bei der Inzision die eigenartig sulzig-gallertige Veränderung des befallenen Gewebes, ohne daß es zum Auftreten von Eiter oder zu Abszedierung (trotz der Erkrankungsdauer) gekommen war.

Bei dreien unserer Patienten mit verdächtigen Phlegmonen hatten wir zwar eine positive Intrakutan-Probe gefunden, aber keine sichere Herdreaktion, keinen Agglutinationstiter und keinen therapeutischen Effekt mit Antigen. Die Pasteurella-Ätiologie der phlegmonösen Prozesse bei diesen 3 Kranken kann daher u. E. nicht angenommen werden.

Die Zusammenstellung der in neun*) Verdachts- und drei Kontrollfällen (vgl. Tab. 2) beobachteten immunbiologischen Symptome läßt erkennen:

1. Positive Reaktionen auf intrakutane Antigenzufuhr können zur ätiologischen Diagnose einer Phlegmone vom klinischen Typ der traumatischen Pasteurella-Phlegmone offenbar nur begrenzt beitragen.

2. Im Hinblick auf das Zusammentreffen mit positivem Agglutinationstest und therapeutischem Effekt erhält die Herdreaktion wesentliche praktische Bedeutung für die Diagnose einer Pasteurella-Infektion.

3. Das Ergebnis des Agglutinationstests kann eine Bemessungsgrundlage der Antigendosierung darstellen und damit Bedeutung für die Therapie erlangen.

Die Brauchbarkeit der zufällig gefundenen Seroreaktion wird aus der Zusammenstellung unserer Befunde ersichtlich; die Darstellung der serologischen Befunde (Abb. 1) zeigt Änderungen des Antikörperspiegels, wie sie auch mit Hilfe des Hämagglutinationstestes nach *Middlebrook-Dubos* bei Kutantestungen mit Tuberkulin beobachtet werden können.

Wir sind davon überzeugt, daß noch weitere unerkannte Fälle unter der Bevölkerung, nicht nur im Münchener Raum, häufig anzutreffen wären. Hieran zu erinnern, soll der Zweck unseres Berichtes sein.

Die Möglichkeiten der intrakutanen und der serologischen **Diagnostik,** welche wir aufgezeigt haben, können auch in solchen Fällen Aufschluß geben, wo mangels Gewinnung von eitrigem Material die bakteriologischen Nachweise fehlen. Daß außerdem durch die von *Reilly* ermöglichte Antigen-Anwendung rasche Heilungsaussichten in sonst recht hartnäckigen Fällen geboten werden, darf noch besonders unterstrichen werden. — Die genaue Erhebung der Anamnese und der Verlaufssymptome bleibt selbstverständlich entscheidende Voraussetzung.

Für die Diagnose wichtig ist wohl noch der Hinweis, daß man sich nicht allein an die früher übliche Bezeichnung „Katzen- und Hundebiß-Phlegmonen" halten sollte. Wir konnten zeigen, daß auch andere Verletzungsarten zur Pasteurella-Infektion führen können; man darf nicht übersehen, daß die hämorrhagische Pasteurella-Sepsis bei den verschiedensten Tiergattungen vorkommt, insbesondere bei Vögeln, und nach Ansicht von *Mollaret* (7) stellen diese auch das bedeutsamste Erreger-Reservoir dar und sind für eine ubiquitäre Verbreitung, auch an toten Gegenständen, verantwortlich.

Es besteht hier eine gewisse Analogie zur „benignen infektiösen Lymphoretikulose", vielfach auch „Katzenkratzkrankheit" genannt; auch hier bleibt, wie *Mollaret* vermutet, mancher Fall unerkannt, weil Katzenkontakt fehlt und die inzwischen nachgewiesenen verschiedenartigen Infektionswege, bei denen ebenfalls Vögel eine große Rolle zu spielen scheinen, nicht genügend bekannt sind.

Herrn Prof. Dr. Dr. P. Mollaret und Herrn Dr. J. Reilly, Hôpital Claude-Bernard in Paris, danken wir für die Überlassung von Pasteurella-Antigen, welches die Durchführung unserer Untersuchungen ermöglichte.

Schrifttum: 1. Worms, R. und Y. Le Quintrec: Presse Méd., 63 (1955), S. 77. — 2. Worms, R.: Münch. med. Wschr., 99 (1957), S. 1229. — 3. Reilly, J. u. Mitarb.: Ann. Méd. Paris, 53 (1952), S. 113. (Dort großes Schrifttumsverz.!) — 4. Kapel, O. und Holm, J.: Zbl. Chirurg., 57 (1930), S. 2906. — 5. Weber, B.: Zbl. Chirurg., 68 (1941), S. 653. — 6. Rimpau, W.: Münch. med. Wschr., 84 (1937), S. 413. — 7. Pers. Mitteilung. — 8. Knapp, W. und Maßhoff, W.: Dtsch. med. Wschr., 79 (1954), S. 1266. — 9. König, P. und Maurath, J.: Chirurg. Praxis, 1 (1957), S. 165 (Großes Schrifttumsverz.!).

Anschr. d. Verff.: Prof. Dr. med. Hans Remky, Oberarzt der Univ.-Augenklinik, Dr. med. C. Anders, wiss. Assistent der Chirurg. Univ.-Poliklinik, Priv.-Doz. Dr. med. W. Trummert, München 9, Wunderhornstr. 8.

DK 616.981.45 - 06 : 616 - 002.36

*) Die acht Patienten der Chirurg. Univ.-Poliklinik und die ersterwähnte Patientin Frl. Kr.

Aus der Univ.-Klinik für Infektionskrankheiten — Hôpital Claude Bernard, Paris XIX (Vorstand: Prof. Dr. Dr. med. *P. Mollaret*)

Über die Behandlung des Keuchhustens

von RAYMOND BASTIN

Zusammenfassung: Wie auf vielen anderen Gebieten hat die Antibiotika-Therapie (besonders das Streptomycin und das Chloramphenicol) auch in der Behandlung des Keuchhustens eine Bereicherung gebracht. Parallel dazu rückten spezifische Maßnahmen in den Vordergrund: Hyperimmunserum und die Gammaglobuline. Wir halten deren Einsatz jedoch für kontraindiziert bei Säuglingen in der Pertussis-Anfallsphase, Vorsicht für geboten am Beginn der katarrhalischen Phase.

Trotz wertvoller Fortschritte bleibt der Keuchhusten der Säuglinge eine schwere Infektion, die oft noch dazu Behandlungsprobleme von Superinfektionen der Lungen und nervöse Komplikationen umfaßt.

Dies unterstreicht die ganze Wichtigkeit der Prophylaxe. Die Schutzimpfung verdient hier unser Interesse. Sicherlich hat sie nicht den Wert der Tetanus- und Diphtherie-Schutzimpfung; sie hat Kontraindikationen, die wir nicht übersehen dürfen, aber für die Kinder der niedrigsten Altersstufe (insbesondere für solche, die im Kollektiv aufwachsen) ist sie nützlich.

Summary: As in many other fields of medicine the antibiotic therapy has also improved the therapy of whooping-cough (this especially concerns the application of streptomycin and chloramphenicol). In parallel herewith specific therapeutic measures come into the foreground: Hyper-immune-serum, and gamma globulins. Their application, however is considered to be contraindicated in infants during the whooping phase. Precaution is necessary in the beginning of the catarrhalic phase.

In spite of invaluable advancements whooping cough in infants remains a severe infection which often comprises therapeutic problems such as superinfection of the lungs and nervous complications.

This emphasizes the great importance of prophylaxis. Our interest is focused on the protective inoculation. It has certainly not the value of protection in tetanus and diphtheria. This prophylaxis has its contraindications which must not be overlooked, but it is useful in very young children (especially for those who grow up in a collective group.

Résumé: Comme dans beaucoup d'autres domaines, l'antibiothérapie (tout spécialement la streptomycine et le chloramphenicol) est venue enrichir le traitement de la coqueluche. Parallèlement, ont été mises en avant des médications spécifiques: le sérum hyperimmunisé et les gamma-globulines. Nous pensons que leur emploi doit être proscrit ches les nourrissons coquelucheux à la période des quintes, il doit être des plus prudents au début de la phase catarrhale.

Malgré ces précieuses acquisitions, la coqueluche du nourrisson demeure une infection sévère, qui pose encore trop souvent le problème du traitement des surinfections pulmonaires et celui des complications nerveuses.

C'est dire toute l'importance de la prophylaxie. Sur ce point la vaccination anticoquelucheuse est digne d'intérêt. Elle n'a certes pas la valeur des vaccinations antitétanique et antidiphtérique; elle a des contre-indications qu'il ne faut jamais perdre de vue, mais elle doit rendre des services pour la protection des enfants du premier âge, tout particulièrement ceux qui vivent en collectivités.

Wenige Probleme der Infektionskrankheiten wurden im Verlauf der letzten zehn Jahre eingehender studiert als die der Pertussis-Behandlung. Es ist die Schwere dieser Krankheit *beim Säugling*, welche jene erhöhte Aufmerksamkeit bewirkte. Um so logischer war es, daß über den Effekt der neuen und hochwirksamen Medikationen viel gearbeitet und viel publiziert worden ist.

Leider läßt die Beurteilung der Behandlungsresultate noch mancherlei Widersprüche offen — sowohl bezüglich der Wirkung gewisser krampflösender Medikamente als auch bezüglich verschiedener Antibiotika und der spezifischen Gammaglobuline. Letzteren wurden sogar neurologische Komplikationen zur Last gelegt, desgleichen auch den Injektionen von hyperimmunisiertem Serum.

Deshalb halten wir uns für befugt, diese Probleme durchzugehen, indem wir unsere Erfahrungen in der Pariser Infektionsklinik darlegen.

Da unsere Übersicht der Praxis dienen soll, verzichten wir auf umfangreiche Literaturangaben und wollen auch nur auf die wichtigen Behandlungsverfahren eingehen. — Aus dem gleichen Grunde unterteilen wir unseren Bericht in 3 Abschnitte:

— Keuchhustenbehandlung beim Säugling,
— Keuchhustenbehandlung beim über zweijährigen Kind,
— präventive Maßnahmen gegen Keuchhusten.

A) Beim Säugling (und insbesondere innerhalb des 1. Lebensjahres) besteht immer die Gefahr eines schweren Verlaufes und ernster Komplikationen. Daher muß hier der Angelpunkt unserer Bemühungen liegen.

1. *Soll man hyperimmunisiertes Serum oder Gammaglobuline verabreichen?*

Wir wollen hier nicht auf das ziemlich bekannte Prinzip dieser Methoden eingehen. Sehr bekannt ist auch, daß die Wirkung beider desto besser ist, je früher die Verabreichung erfolgte. *Vor dem Stadium der Hustenanfälle*, also in der katarrhalischen Phase, hat diese Behandlung ihren größten Wert. (In der Praxis läßt sich diese Erkenntnis freilich oft nicht verwirklichen, da die Pertussis in den meisten Fällen eben erst im Stadium der Hustenanfälle erkannt wird.)

Hyperimmunisiertes Serum wird in 3 Dosen (von je 20 ccm) in 48stdg. Intervall gegeben. Die spezifischen Gammaglobuline haben den Vorteil, daß sie in geringerem Volumen (0,2 ccm pro kg Körpergewicht, intramuskulär, alle 2 Tage; dies 10 Tage lang) injiziert werden können.

Diejenigen Autoren, welche Anhänger der beiden erwähnten Verfahren sind, bemerken, daß diese o. a. Dosierung keine Höchstgrenze bedeutet. So kann auch noch eine 4. Seruminjektion von 20 ccm durchgeführt werden; desgleichen eine 2. Injektionsserie von Gammaglobulinen nach Beendigung der ersten.

Wir haben also **2 Prinzipien** vor uns: Möglichst *frühzeitige Verabreichung* des Hyperimmunserums oder (besser) der spezifischen Gammaglobuline — höhere Dosierung, wenn die Infektion ernsthafter wirkt.

Die Befürworter dieser Behandlung meinen, daß keine andere Methode eine solche große Zahl von abortiven oder leichten Verlaufsfällen bewirkt und insbesondere die Mortalität der keuchhustenkranken Säuglinge ebenso eindeutig senken kann. (Man muß aber erneut betonen, daß die Effekte der beiden Verfahren nachlassen, wenn die Injektion erst im Anfallsstadium und nicht schon in der katarrhalischen Phase erfolgte; dann sinkt nämlich die Erfolgsquote auf höchstens 30% ab.) — Nach Ansicht der Initiatoren der spezifischen Behandlung zielt diese darauf ab, die Entwicklung des Krankheitserregers einzudämmen und eine maximale Hemmung der Bildung von Toxin (welches sich an den tussigenen Zentren und auch in anderen nervalen Bereichen zu fixieren droht) zu erreichen.

Wird dieses Ziel aber immer erreicht? Oder, präziser ausgedrückt, können hier nicht *Schäden* gesetzt werden, die unter Umständen die zu erwartenden Vorteile überwiegen?

Es scheint uns, daß man letztere Frage bejahen muß. Immer wieder wurde beobachtet, daß nach der Injektion von Hyperimmunserum oder von spezifischen Gammaglobulinen erst Hustenanfälle ausgelöst wurden bei Säuglingen, die vorher nur leicht febril, bronchitisch und ziemlich keuchhusten*verdächtig* waren. Noch häufiger sogar ist die Verstärkung der Intensität und der Frequenz von Hustenanfällen nach Injektion von Serum- oder Gammaglobulinen bei Säuglingen mit unzweifelhaftem Keuchhusten. Sehr häufig auch bemerkten wir einen Fieberanstieg in dem Moment, wo sich solche Änderungen der Hustentätigkeit manifestierten.

Alle diese **Zwischenfälle**, wie häufig sie auch sein mögen, sind in ihrer Mehrzahl wenig schwerwiegend; für viele Autoren wiegen sie nicht den Nutzen der Serum- oder Gammaglobulingaben auf.

Unsere eigenen Erfahrungen bei den kleinen Patienten des Hôpital Claude Bernard zwingen uns allerdings zu einer weniger kategorischen Haltung. Es ist uns vorgekommen, bei Keuchhustenkranken im Hustenanfallsstadium stärkere Dosen von Gammaglobulinen verabreicht zu haben als beabsichtigt waren. Wir injizierten 3 Tage hintereinander 0,2 ccm pro kg Körpergewicht; eine spätere Rücksprache mit dem Hausarzt ließ uns jedoch erfahren, daß diese Kinder bereits zu Hause Gammaglobuline oder Serum erhalten hatten, wobei versäumt worden war, uns dies bei der Einweisung mitzuteilen. — In solchen Fällen sahen wir wiederholt heftigste Fieberschübe, eindrucksvolle Exazerbation der Hustenanfälle, manchmal sogar asphyxierende Hustenkrisen. Bei einigen Kindern sahen wir auch konvulsive Zustände (glücklicherweise flüchtiger Natur und wohl auf die Hyperthermie zurückzuführen).

Noch mehr beeindruckten uns einige eigene Beobachtungen von *Pertussis-Enzephalitis*. Es handelte sich um Säuglinge, welche wegen neurologischer Symptome (meist Krampfzustände mit oder ohne Lähmungen, während des Hustenanfallsstadiums aufgetreten) eingewiesen worden waren. — In solchen Fällen gewöhnten wir uns daran, genaue Erhebungen über die evtl. Vorbehandlung der Pat. mit Serum oder Gammaglobulinen (und deren Dosierung) anzustellen. Dabei sahen wir in einigen Fällen zwar das Fehlen einer solchen Therapie, insbesondere fanden wir aber 3 Fälle, wo die Kinder vorher erhebliche Dosen von Hyperimmunserum (20 ccm täglich, mehrmals hintereinander) erhalten hatten.

Freilich könnte man Zusammenhänge zwischen der Vorbehandlung und den nervalen Komplikationen ableugnen; wenn man sich aber des unbestrittenen Neurotropismus des Pertussis-Toxins erinnert, wenn man die von allen Autoren beobachtete Möglichkeit einer Verstärkung der Hustenanfälle post injectionem, ja das evtl. Auftreten asphyktischer Krisen bedenkt, so ist es schwer, nicht reserviert zu sein und die spezifische Behandlung keine Rolle beim Ursprung solcher Komplikationen spielen zu lassen.

Man wird nun verstehen, weshalb wir am Anfang dieses Kapitels unsere Frage gestellt haben. — In unserem klinischen Routinebetrieb haben wir darauf *verzichtet*, Serum oder Gammaglobuline zu geben; wir wollen nicht das Risiko einer schweren neurologischen Komplikation in Kauf nehmen, wo wir nur ein sehr bescheidenes therapeutisches Resultat erwarten können (denn wir behandeln fast ausschließlich Säuglinge, welche sich bereits im *Stadium der Hustenanfälle* befinden). Insbesondere verordnen wir niemals in diesem Stadium beim Säugling die o.a. spezifische Therapie.

Wenn man *das katarrhalische Stadium* bei Pertussis (die früheste Phase der Krankheit) erwägt, so ist die therapeutische Frage natürlich weniger scharf zu beantworten. Hier kann zweifellos die spezifische Therapie den Verlauf stark mildern. Wir verordnen sie dennoch *nicht systematisch*; beim ganz kleinen Säugling in reduziertem Allgemein- und Ernährungszustand entschließen wir uns am ehesten dazu, dann aber unter relativ schwacher Dosierung. Wir verwerfen die Gabe hoher Dosen an mehreren aufeinanderfolgenden Tagen und insbesondere lehnen wir — im Gegensatz zu anderen Autoren — die Verschreibung einer 2. Injektionsserie ab. Die spezifischen Gammaglobuline (0,1 ccm pro kg Körper-

gewicht, intramuskulär, an 2 aufeinanderfolgenden Tagen) bevorzugen wir dem Hyperimmunserum gegenüber.

Wenn wir durch besondere Umstände gezwungen sind, Serum zu geben, so injizieren wir die Initialdosis stets zweigeteilt (5 ccm am Morgen, 5 ccm am Abend).

2. Welches Antibiotikum sollen wir wählen?

Streptomycin (50 mg pro kg Körpergewicht, verteilt auf 2 Tagesdosen; 8—10 Tage lang) hat immer noch seine Anhänger. Es ist in der Tat auch wirksam und gute Resultate in der Behandlung von pulmonalen und enzephalitischen Pertussis-Formen wurden mehrfach berichtet.

Chloramphenicol erscheint jedoch noch wirksamer und hat auch den Vorteil, daß es in Suppositorien gegeben werden kann. (Die Dosierung erfolgt wie bei Streptomycin, ebenfalls die Behandlungsdauer.)

Beide Antibiotika können als Mittel der Wahl gelten; uns erscheinen sie dem Aureomycin, dem Terramycin und dem Erythromycin weit überlegen.

Unsere kurzen Bemerkungen über die Antibiotika betreffen natürlich die Behandlung des keuchhustenkranken Säuglings mit oder ohne Pneumo-Pertussis; sie beziehen sich nicht auf die Fälle mit Superinfektion (auch hier sind Streptomycin und Chloramphenicol von großem Nutzen), denn es ist klar, daß bei der Antibiotikatherapie solcher Sekundärinfektionen auf die jeweiligen Krankheitserreger gezielt werden muß.

3. Anwendung von Beruhigungsmitteln

Diese sind klassisch, notwendig und zahlreich. Immer wieder erscheinen Publikationen, die den glücklichen Effekt von diesem oder jenem Sedativum loben. In der Praxis liegt die Auswahl zwischen 3 oder 4 altbewährten Drogen; wir meinen, daß man seine Auswahl insbesondere unter denjenigen Medikamenten (und auch unter denjenigen Dosierungen!) treffen soll, deren Effekte auf die nervalen Zentren nicht allzu depressorisch sind.

Nennen wir nur Acid. phenyläthylbarbitur. in der Dosis von 5 mg pro kg Körpergewicht und pro die.

— Tct. droserae gibt man zunächst 20 Tropfen täglich, mit allmählicher Steigerung bis auf 50 Tropfen.

— N-dimethyl-amino-2-propyl-1-thiodiphenylamin (im Handel als Phenergan, in Deutschland als Atosil) verordnen wir in Form von Sirup (1 Teelöffel = 5 mg wirksame Substanz; die Tagesdosis ist 10—20 mg).

— Chlorpromazin (im Handel als Largactil, in Deutschland Megaphen) dosieren wir mit einer Tagesmenge von 1—2 Tropfen pro kg Körpergewicht, verteilt auf 4—5 Einzeldosen.

4. Die hygienisch-diätetische Betreuung

ist von entscheidender Wichtigkeit in der Pertussisbehandlung beim Säugling; man kann nicht oft genug sagen, daß das Pflegepersonal auf Keuchhusten-Sonderstationen eine Elite sein muß.

Dem Erbrechen (wogegen Chlorpromazin in kleinen Dosen gut wirkt) begegnet man mit dickflüssigen Mahlzeiten, in kleineren Abständen; am besten füttert man jeweils nach einem Hustenanfall, geringe Mengen!

Auf den Wasserhaushalt muß man sehr achten. Gegebenenfalls muß man zur parenteralen Rehydrierung greifen (Dauertropf i.v. mit Katheter), wenn der Säugling nach Erbrechen regelmäßig abnimmt.

5. Die asphyxierende Hustenkrise

ist eine Pertussis-Komplikation, an die wir einige Bemerkungen knüpfen müssen.

Zwar ist darüber schon viel geredet worden, und man hat richtigerweise immer wieder auf die Ernsthaftigkeit solcher Zwischenfälle hingewiesen, ebenso wie auf die peinliche Überwachung, welche sie erfordern.

Was aber wohl weniger gut analysiert wurde, das ist die eigentliche Natur der Respirationsstörung. — Die Lehrbücher und andere Literatur sprechen von einer „Apnoe-Phase" nach dem Hustenanfall; in Wirklichkeit handelt es sich um eine Oligopnoe, mit einem sehr oberflächlichen aber anarchischem Rhythmus, mit mehr oder weniger langen Pausen (Hinweise auf eine zentral-bulbäre Störung). Diese schwere Erschütterung des Atemrhythmus zeigt die Toxin-Impregnation der respiratorischen Zentren, deren Behandlung schwierig ist.

Man darf sich nicht nur auf die einfache Verordnung von Sauerstoffbeatmung einlassen und glauben, daß man schon das Wichtigste getan hat, wenn der Säugling nur einmal unter dem Sauerstoffzelt gelandet ist. Der zentral-depressorische Effekt der Sauerstofftherapie verschärft die Lage. — Demgegenüber bleiben die analeptischen Medikamente (Lobelin, Koffein, Spartein — in Dosen von 3 mg bzw. 60 mg bzw. 25 mg) nützlich. Um wirklich schwersten Auswirkungen von lang dauernder Atemstörung zu begegnen, müssen wir aber doch an künstliche Beatmungsmaßnahmen herangehen.

Meistens genügt die gewöhnliche bimanuelle künstliche Atmung. Es gibt aber leider auch Fälle, wo die Atemstörung derart bedeutend ist, daß eine mechanisch-instrumentelle Beatmung unvermeidlich wird. So behandelt *Sédallian* in Lyon schwere Fälle in der eisernen Lunge. In unserer Klinik mußten wir zweimal Kinder tracheotomieren und instrumentell beatmen(einmal mit dem Gerät von *Canister*, einmal mit dem *Bary*-Apparat); zusammen mit *J. J. Pocidalo, Lissac, Plainfossé* und *Corcket* werden wir demnächst darüber vor der „Société de Pédiatrie" berichten.

B) Beim über zweijährigen Kind trifft die Keuchhustenbehandlung auf geringere Schwierigkeiten als beim Säugling; der Krankheitsverlauf ist in diesem Lebensalter zumeist benigne.

Die Verordnung von Beruhigungsmitteln kommt hier ebenfalls in Betracht. Die Auswahl ist dieselbe, die Dosen lediglich sind höher.

In einzelnen Fällen sehen wir besonders häufiges und ausgiebiges Erbrechen, weshalb eine entsprechend genaue Überwachung der Diät und der Rehydrierung nötig wird. Die günstige Beeinflussung des Brechreizes bei Pertussis durch Chlorpromazin ist auch hier zu betonen.

Bezüglich der Antibiotika sprechen sich manche Autoren für eine systematische Anwendung, speziell von Chloramphenicol, in einer Tagesdosis von 50 mg pro kg Körpergewicht (10—12 Tage lang) aus. — Wir tun dies nicht, wenn der Keuchhusten fieberlos bleibt und ohne Auffälligkeit verläuft. Wird der Verlauf aber fieberhaft oder es treten diffuse Lungensymptome (insbesonders herdförmig) auf, so verordnen wir Chloramphenicol oder kombiniert Penicillin-Streptomycin.

Niemals verschreiben wir die Injektion von Hyperimmunserum oder Gammaglobulinen, wenn bei einem größeren Kind ein Keuchhusten ausgebrochen ist. Falls wir gelegentlich in der initialen (katarrhalischen Phase zu dieser Therapie greifen, so geschieht dies in der relativ geringen Dosierung, die wir beim Säugling angegeben haben.

Auch die **Komplikationen** sind bei einem Lebensalter von 18—24 Monaten aufwärts viel seltener als beim Säugling; sie sind vorzugsweise pneumonischer Natur und verlangen in erster Linie eine Antibiotikatherapie. — Die Sauerstofftherapie (unter dem Zelt oder der Maske) muß diskontinuierlich erfolgen: 15 Min., 20 Min., stündlich.

Die Behandlung neurologischer Komplikationen ist immer schwierig und komplex. Der physiopathologische Mechanismus, der ihnen zugrunde liegt, ist eben uneinheitlich. — Manchmal kommt es vor, daß die Lokalisationszeichen und Veränderungen der Heparin-Toleranzwerte an einen thrombophlebitischen Prozeß denken lassen. In der Mehrzahl der Fälle zeigen die klinischen Symptome jedoch eine diffuse toxische Imprägnation nervaler Bereiche, ohne besondere Prädilektionsstellen erkennen zu lassen.

Das Schrifttum enthält hier zahlreiche Berichte über Erfolge mit Antibiotika, mit Heparin, mit Hormonbehandlung usw.

Leider sind aber auch die Mißerfolge häufig. — Der Rahmen unserer Übersicht erlaubt uns keine langen Kommentare. Wir beschränken uns darauf hinzuwiesen, daß einzelne der kleinen Pat. einen bedeutsamen Nutzen von der künstlichen Beatmung hatten. Wir werden auf diesem Gebiet freilich noch aufmerksam weitere Erfahrungen sammeln müssen.

C) Präventive Maßnahmen gegen Keuchhusten haben ihre besondere Bedeutung beim Säugling (1. Lebensjahr) und bei Pat. innerhalb von Kollektiven (Kinderkrippen, Kinderheime, Kinderheilstätten usw.).

Die „ideale" Serumprophylaxe verlangt ein aktives Serum und die Frühzeitigkeit der Anwendung; dann garantiert sie 80% Erfolge.

Das Hyperimmunserum wird prophylaktisch in 2 Injektionen von je 20 ccm, mit 48 Std. Intervall, gegeben. Es ist zweckmäßig, jede der beiden Gaben zu halbieren (je 10 ccm früh und abends).

Die spezifischen Gammaglobuline gibt man in 2 Injektionen zu je 2 ccm, 48 Std. Intervall.

Die Schutzimpfung soll den Säugling gegen eine in diesem Alter allzuoft tödliche Infektion sichern. Die Erfahrungen, die mit Kollektivimpfungen (insbesondere in Kinderkrippen) gesammelt wurden, tendieren zugunsten eines optimalen Pertussis-Impfalters von 3 Monaten; für die gemischte Diphtherie-Tetanus-Pertussis-Schutzimpfung wurde das Alter von 6 Monaten empfohlen.

Epidemiologische Erhebungen scheinen zu beweisen, daß die mit 3 Monaten geimpften Säuglinge ebensogut geschützt sind wie die später geimpften Kinder. (Man muß allerdings unterstreichen, daß diese Resultate mit Adsorbat-Impfstoffen erzielt wurden; diese werden mit Aluminiumhydrat präpariert und haben einen doppelten Vorzug: Sie begünstigen die Erhaltung der Antigene und gestatten eine langsame Resorption, wodurch eine bessere Antikörperbildung erreicht wird.) In Frankreich haben wir unter anderem als Impfstoffe das Perthydral (Keuchhusten-Impfstoff) und das D.T.-Perthydral (Mischimpfstoff für 3fach-Impfung). — Die Impfung wird in 3 Injektionen zu je 1 ccm in je einmonatigem Abstand vorgenommen. Die Immunität folgt progressiv, aber langsam; 8—10 Tage nach der 3. Injektion erscheinen 95% der Kinder als immunisiert. — Dieser Impfschutz hält 3—5 Jahre an, vorausgesetzt, daß nach einem Jahr eine Wiederholungsinjektion erfolgte.

In Epidemiezeiten ist es zulässig, auch eine beschleunigte Impfserie (mit 15 Tagen Intervall) durchzuführen.

Wenn man zu Kindern gerufen wird, welche praktisch unmittelbar durch Keuchhusten gefährdet sind, so empfiehlt es sich, die kombinierte Serumschutzimpfung in zwei Sitzungen durchzuführen:

- Passive und kurzdauernde Immunisierung mittels spezifischer Gammaglobuline.
- Beschleunigte Impfung (mit 15 Tagen Intervall, 4—5 Tage nach der Gammaglobulin-Injektion).

Die **Nebenwirkungen der Impfung** beschränken sich auf Temperaturerhöhung, lokalen Schmerz, manchmal Auslösung von keuchhustenartigen Reizerscheinungen. (Die Intensität der Lokalreaktion ist bei Verwendung von Adsorbat-Impfstoff und bei tiefer Einspritzung in das subkutane Zellgewebe sehr gemildert.)

Neurologische Impfzwischenfälle sind sehr selten; diese Möglichkeit muß aber dennoch zum Ausschluß einzelner Kinder von der Impfung führen:

- Keine Impfung bei Kindern mit familiärer oder eigener Epilepsie-Anamnese.
- Keine Impfung bei Rekonvaleszenten, Allergikern oder im Falle irgendwelcher neurologischen Krankheitszeichen.

Erinnert sei auch noch schließlich an die Kontraindikation der Schutzimpfung in Endemo-Epidemiezeiten der Poliomyelitis.

Anschr. d. Verf.: Dr. med. R. Bastin, Prof. agrégé; Hôpital Claude Bernard; 10, Av. Porte d'Aubervilliers; Paris XIX.

DK 616.981.46 - 085

Aus dem Institut für hyg.-bakteriol. Arbeitsverfahren der Fraunhofer-Gesellschaft e.V., München (Leiter: Priv.-Doz. Dr. med. *E. Kanz*)

Über die Bedeutung der Keimverschleppung und die Möglichkeit ihrer quantitativen Erfassung

von E. KANZ

Zusammenfassung: Die Keimverschleppung in der menschlichen Umgebung wird in ihrer Bedeutung für industrielle Betriebe (Lebensmittel), als Indikatorkeime für fäkale Verunreinigung, wie in ihrer epidemiologischen Bedeutung bei Krankheitserregern (insbes. „Hospitalismus") kurz beleuchtet. Die Methoden, wie bisher Gegenstände, die für die Keimübertragung in Frage kommen, untersucht wurden, waren, da es sich zu mindesten im humanmedizinischen Bereich nur um das Abstreichen mittels Tupfer handelte, rein qualitativ zu werten. Durch neuartige Abklatschmethoden konnte die Keimbesiedlung der verschiedenartigsten Gegenstände, die als Infektionswege in Frage kommen, qualitativ, quantitativ und topographisch erfaßt werden. Die hygienische und klinische Bedeutung solcher Untersuchungen wird mit praktischen Beispielen belegt.

Summary: The spread of germs in human surroundings is briefly illustrated with special reference to its significance in industrial firms (food-stuffs), and to indicator germs for detection of faecal contamination, and to the epidemiological significance of causative germs (especially "hospitalism"). The methods by which objects were examined by means of a smear and which are responsible for the propagation of germs, could be only qualitatively evaluated. The infestation of various objects by germs could be qualitatively, quantitatively, and topographically examined by means of a new touch-method. The hygienic and clinical significance of such tests is confirmed by giving various examples.

Résumé: La propagation des germes dans le milieu humain est brièvement mise en lumière tant dans sa signification pour les industries (alimentation) en tant qu'indice de souillures fécales, que dans sa signification épidémiologique en ce qui concerne les agents pathogènes (en particulier dans « L'hospitalisme »). Les méthodes par lesquelles on examinait jusqu'ici les objets qui sont mis en cause dans la transmission des germes, ne pouvaient être appréciées que qualitativement, puisqu'au moins dans le domaine de la médecine humaine, il ne s'agissait que de frottis au moyen de tampons. Par une méthode de calque inédite, la propagation des germes des objets les plus divers qui sont mis en cause comme voies d'infections a pu être comprise qualitativement, quantitativement et topographiquement. L'importance hygiénique et clinique de telles recherches est illustrée par des exemples pratiques.

Wenn im folgenden über die Bedeutung der Keimverschleppung geschrieben werden soll, dann nicht im Sinne der Ausbreitung von Mikroorganismen in der menschlichen Umgebung schlechthin oder gar zur Frage, ob die Keime ubiquitär sind oder nicht. Vielmehr soll die Frage der Keimverschleppung von der hygienischen Seite aus angegangen werden, insofern als wir die Keime dort, wo sie unerwünscht, schädlich oder gar gesundheitsgefährdend sein können, zu erfassen versuchen, um sie durch geeignete hygienische Maßnahmen zu bekämpfen.

Die Bereiche, wo eine Bekämpfung solcher verschleppter Mikroorganismen in der menschlichen Umgebung angezeigt und deshalb auch ihre bakteriologische Erfassung eine Vorbedingung ist, lassen sich wohl am besten in drei Gruppen einteilen.

a) Wo es sich um die Verbreitung menschen- oder auch tierpathogener Keime handelt und diese von der Infektionsquelle ausgeschieden über Luft, Staub und die verschiedensten Gegenstände verschleppt werden, ist besonders bei Keimen, die zu epidemischer Ausbreitung neigen, deren bakteriologische Erfassung zwecks **Ermittlung des Infektionsweges,** also ihre epidemiologische Aufklärung von Wichtigkeit. Ja, sie ist sogar erforderlich, um gezielte hygienische Maßnahmen empfehlen bzw. einleiten zu können.

Dies ist z. B. der Fall bei drohenden oder ausgebrochenen Seuchen, wo es mit eine Hauptaufgabe des Amtsarztes oder der Gesundheitsbehörde ist, neben der Infektionsquelle auch nach dem Infektionsweg zu fahnden, um durch Isolierung und geeignete Desinfektionsmaßnahmen einer weiteren Verbreitung der Krankheit Einhalt zu gebieten. Dies aber wird wiederum um so eher von Erfolg gekrönt sein, je sorgfältiger diese Ermittlungen durchgeführt werden.

Eine ganz ähnliche Art der Verschleppung menschenpathogener Keime tritt uns heute in Form des **„Hospitalismus"** entgegen, wo sogenannte Hospitalkeime (Pyozyaneus, Proteuskeime, Klebsiella pneum. *Friedländer,* vor allem aber Staph. pyog. aur., daneben auch Dyspepsie-Koli und natürlich auch Salmonellen und Shigellen) innerhalb der Krankenhäuser eine vermehrte, oft endemische Ausbreitung finden.

b) Die zweite Gruppe von Mikroorganismen, deren Verschleppung in der menschlichen Umgebung für die Medizin, insbesondere für die Hygiene von Interesse ist, sind solche Keime, die zwar nicht pathogen sind, aber als Indikator für die „hygienische Sauberkeit" gelten, z. B. Koli, deren Nachweis also in der Umgebung des Menschen, z. B. auf Gebrauchsgegenständen, Eßgeschirren u. dgl. den Grad bzw. Erfolg hygienischer Lebensweise bzw. hygienischer Maßnahmen widerspiegeln.

c) Die dritte Gruppe schließlich umfaßt solche Keimarten, die für den Menschen nur indirekt schädlich wirken. Sie gelten an sich als Saprophyten, können aber dennoch als Verderber von Lebensmitteln oder als Fäulniskeime in Frage kommen. Ihre Verschleppung in Lebensmittelbetrieben verschiedener Art ist gefürchtet und wird dort auch mit allen Mitteln bekämpft. — Darüber hinaus gibt es noch Mikroorganismen, die auch in anderen Industriebetrieben, z. B. für die Gelatinegewinnung, eine große Gefahr bedeuten, insofern, als eine Infektion im Herstellungsgang ganze Produktionen unbrauchbar machen kann.

Innerhalb der Lebensmittelindustrie waren es vor allem die Milchbakteriologen (1, 2, 3), die neben hygienischen vornehmlich betriebstechnische Gründe veranlaßten, nach immer neueren verbesserten Methoden zu suchen, um den Verschmutzungsgrad an den verschiedensten Oberflächen ihrer Arbeitsgeräte zu erfassen.

Auch in der Fleischbakteriologie gelten seit den Untersuchungen von *Lerche* (4) und *Amelung* (5) im Jahre 1955 die keimbeschmutzten Oberflächen als die wichtigsten Ursachen nicht nur für die Qualitätsminderung der betreffenden Lebensmittel, sondern auch für eine mangelhafte Betriebsführung.

Da die letzte Gruppe von Keimverschleppungen, deren Erfassung Sache der Industriebakteriologen ist, den klinischen Humanmediziner nur mittelbar angeht, so soll auch, obwohl die immer wieder neu mitgeteilten Ergebnisse über Keimart und Keimzahl unter den verschiedensten Betriebsbedingungen für den Hygieniker von lebhaftem Interesse sind, hier nicht näher auf dieses Thema und auf unsere eigenen in diesem Rahmen durchgeführten Untersuchungen eingegangen werden. Es sei in diesem Zusammenhang lediglich der Hinweis erlaubt, wie überraschend erzieherisch das Ergebnis unserer Abklatschuntersuchungen in milchverarbeitenden Betrieben sowohl auf das dortige Personal wie vor allem aber auch auf den Milcherzeuger wirkte, selbst dort, wo alle Bemühungen mit theoretischen Argumenten bis jetzt vergeblich waren.

A. Die Bedeutung der Keimverschleppung bei Indikatorkeimen

Wie bei Trinkwasseruntersuchungen der Kolinachweis lediglich als Indikator für eine fäkale Verunreinigung gewertet wird (weil es verständlicherweise für jede hygienische Maßnahme zu spät wäre, wollte man erst nach Auftreten von pathogenen Salmonellen oder Shigellen eine Sperrung der Wasserleitung anordnen), so gilt derselbe Gesichtspunkt auch dort, wo es darum geht, über die Verunreinigung von Luft, Kleidern, vor allen Dingen aber von Gegenständen mit Stuhlbakterien Auskunft zu erhalten. Denn ebenso wie Escherichia coli können auch pathogene Darmkeime, pathogene Protozoen oder Viren, wie auch Wurmeier, auf dem gleichen „Infektionsweg" übertragen werden. Es ist manchmal geradezu erstaunlich zu sehen, mit welcher Sorglosigkeit, um nicht zu sagen Unkenntnis hygienischer Grundsätze, heute oft Neubauten errichtet werden, wo für die nun einmal notwendige Abortanlage oft nur winzige, kaum lüftbare Ecken zur Verfügung gestellt werden, um ja die gewerblich nutzbare Raumfläche möglichst groß halten zu können. (Daß dabei auch manchmal auf die an sich obligate Waschanlage vergessen oder aus Ersparnisgründen gar verzichtet wird, mag Gott sei Dank zu den Seltenheiten gehören.)

Daß die Hände einen der wesentlichsten Übermittlerdienste bei Infektionen leisten ist eine an sich altbekannte, oft aber wohl zu wenig bewußte Tatsache (6). Nach einer kurz vor dem 1. Weltkrieg gemachten Mitteilung (7) mußten bei 1397 Typhusfällen 1315mal die Hände als Übermittler der Infektion angesehen werden. Ja schon um die Jahrhundertwende (8) wurden in diesem Zusammenhang die Hände als „Fangarme schlimmster Art" bezeichnet.

Daß die Vermittlerrolle der Hand auch heute noch eine Rolle spielt, fanden in neuerer Zeit zwei russische Autoren (9, 10), die die Übertragung von Fäkalkeimen auf Kinderspielzeuge untersuchten und unter 93 Fällen 13mal Koli fanden. In diesem Zusammenhang seien die experimentellen Untersuchungen von *Eyer* (11) über die hygienische Bedeutung des Toilettenpapiers im Blickwinkel der Seuchenverhütung erwähnt. Mittels einer Testmasse (von Fäkalienkonsistenz), die mit einer leicht nachweisbaren Keimart infiziert war, wurde der linke Handrücken bestrichen und dieser mit der rechten behandschuhten Hand mittels Toilettenpapier wieder gereinigt. Dabei zeigte es sich, daß das übliche Toilettenkrepp erst bei einer dreifachen Lage die Keime ganz oder wenigstens zum größten Teil zurückhielt. Wir werden auf diese Frage im Rahmen unserer eigenen Untersuchungen noch einmal zurückkommen.

Über die Verbreitung von Escherichia coli durch menschliche Kleidungsstücke, die Raumluft von Toiletten sowie von Krankenzimmern, wie auch durch die Hände von kranken und gesunden Kindern hat *Hiller* (12) vor zwei Jahren umfangreiche Untersuchungen angestellt. Das Ergebnis war, daß Kolibakterien, die in der rima ani mehrere Stunden nach der Defäkation nicht mehr nachweisbar waren, durch die verschiedenartigsten Kleidungsstücke verbreitet werden, wobei solche Gewebearten, die reich an ablösbaren Fasern sind, besonders hierfür in Frage kommen. Auch die untersuchte Raumluft von Aborten und Krankenzimmern war häufig Koli-positiv, wobei besonders das Aufschütteln von Oberbetten und des Bettlakens einen Anstieg der Kolizahl zur Folge hatte.

Inwieweit Klosettbrillen und -deckel, Abziehvorrichtungen der Spülanlagen und Treppengeländer bei der Verbreitung von Darmkeimen eine Rolle spielen, wurde schon vor einem halben Jahrhundert untersucht (13 u. 6).

Daß für die Beurteilung derartiger Untersuchungsergebnisse die hohe Widerstandsfähigkeit zahlreicher pathogener Mikroorganismen gegen Austrocknung eine grundsätzliche Bedeutung hat, darf hier nur am Rande bemerkt werden. Es ist eine altbekannte Feststellung, daß angetrocknete Salmonellen- oder Shigellen-Stühle sehr viel länger infektiös bleiben als in feuchtem Zustand.

Dem noch kurz zu streifenden Thema „Hospitalismus" vorweggenommen seien hier Angaben über die Lebensdauer von Staphylokokken, die auf Mullstücke ausgebreitet bzw. an Seidenfäden und Leinwandläppchen angetrocknet 100 Tage bis 6 Monate am Leben blieben (14, 15). *F. v. Bormann* (16) hat aus Eiter, der in Kamerun mittels Venülen abgenommen und nach Deutschland geschickt wurde, nach dreijähriger Lagerung, hauptsächlich bei Zimmertemperatur, noch ein üppiges Wachstum von Staphylococcus aureus haem. erzielen können.

Neben der Suche nach bestimmten Indikatorkeimen, wie z. B. E. coli, wurden schon seit Beginn der bakteriologischen Ära die verschiedenartigsten Gebrauchsgegenstände hinsichtlich ihrer bakteriologischen Verschmutzung schlechthin untersucht. Man wollte wissen, ob Bücher, Zeitschriften, Papiergeld oder auch Metallgeld ein hygienisches Problem im Sinne einer Keimverschleppung darstellen. Man hat auch Türklinken, Spielzeug, Eß- und Trinkgeschirre hinsichtlich der anhaftenden Keimarten untersucht und damit Ergebnisse erhalten, die heute im allgemeinen das „hygienische Gefühl" mehr oder minder bestimmen. Um über die Infektionsmöglichkeiten von Zahnpatienten etwas aussagen zu können, haben Neff u. Rosenthal (32) die verschiedensten Geräte der zahnärztlichen Praxis hinsichtlich Häufigkeit und Art der anhaftenden Keime untersucht.

Inwieweit alle diese Untersuchungen aber das tatsächliche Keimmilieu der untersuchten Gegenstände widergeben, ist heute sehr schwer zu beurteilen. Sicher ist, daß, wie wir heute wissen, eine quantitative Erfassung der anhaftenden Keime oder gar eine topographische Widergabe der Keimbesiedlung nicht möglich war. Die hier angewandte Methode der Abstrichkultur, die meist mittels eines Tupfers vorgenommen wurde, schloß die Frage nach einer quantitativen oder topographischen Erfassung der Keime aus.

Hier kann praktisch nur der qualitative Nachweis der ermittelten Keime Gütigkeit haben, wobei es aber auch durchaus in Frage steht, ob tatsächlich alle, vor allen Dingen auch die pathogenen Keime, miterfaßt wurden. Wie wir heute mit einer neuen Form einer Abklatschkultur diese Mängel ausschalten konnten, wobei vor allen Dingen die quantitative und topographische Keimermittlung beinhaltet ist, soll später bei unseren eigenen Untersuchungen berichtet werden.

Heute stellt vor allen Dingen in USA und auch in den nordischen Ländern Europas die routinemäßige bakteriologische Untersuchung von Tischen, Arbeitsgeräten, Arbeitskleidung in Kantinen, Werkküchen, Restaurants etz. wie auch in Friseurgeschäften den Bestandteil einer laufenden hygienischen Kontrolle dar. Die Methode ist auch hier das Abreiben der untersuchten Flächen mit einem angefeuchteten Wattetupfer, der danach in Kochsalzlösung ausgepreßt wird und die so suspendierten Keime im Plattengußverfahren ausgezählt und durch Verimpfung auf Spezialnährböden hinsichtlich von Indikator- bzw. pathogenen Keimen geprüft werden. Auf die Möglichkeit wie wir diese Aufgabe, die uns von verschiedenen Dienststellen übertragen wurde, mit unserer Abklatschmethode gelöst haben, darf ebenfalls im speziellen Teil eingegangen werden.

B. Die Bedeutung der Keimverschleppung von pathogenen Keimen

Als wichtigste Aufgabe steht hier zweifellos die Erfassung der Infektionsquelle im Vordergrund und stellt auch von jeher das Hauptkontingent der Routineuntersuchungen im bakteriologischen Labor dar.

Wo es sich aber um epidemische Ausbreitung von Krankheitserregern handelt, spielt als zweite Aufgabe die Ermittlung des Infektionsweges eine nicht geringe Rolle.

Bei bestehenden oder drohenden Seuchen liegt ihre Durchführung in der Hand des Amtsarztes.

Eine ähnliche Art der Verschleppung und Ausbreitung von pathogenen Keimen stellt der Hospitalismus in seinen verschiedenen Formen dar, wobei der heute fast zur „Modekrankheit" gewordene Staphylokokken-Hospitalismus in der Literatur der Gegenwart von den verschiedensten Fachseiten her heftigst, um nicht zu sagen leidenschaftlich diskutiert wird. Daß bei nüchterner Betrachtung jedoch, und wenn man die Dinge sieht, wie sie wirklich sind, der Hospitalismus, ganz gleich in welcher Form er auftreten mag, in erster Linie ein hygienisches Problem darstellt, hat *Eyer* (17) eindeutig zum Ausdruck gebracht. *Eyer* hat im Rahmen der vor kurzem in dieser Zeitschrift erschienenen Rundfrage zur Bekämpfung des Hospitalismus unmißverständlich dargelegt, daß der Hospitalismus nicht durch geänderte chemotherapeutische Maßnahmen begrenzt werden kann, und hat dabei endgültig mit dem manchmal noch weitverbreiteten Irrtum aufgeräumt, daß durch antibiotische Mittel resistent gewordene Keime gleichzeitig an Virulenz bzw. Pathogenität zunehmen müßten. Auch *Lammers* (18) hat im Rahmen dieser Rundfrage unter Hinweis auf die zu ergreifenden Maßnahmen in gleicher Weise das Problem Hospitalismus in die einzig mögliche, nämlich die hygienische Perspektive gerückt, wie das ähnlich schon vorher auch andere Autoren getan haben.

Über die Zunahme der Antibiotikaresistenz von Staph. aur. ist eine größere Zahl von Arbeiten erschienen, wie auch über die Ursache des Resistentwerdens der Keime verschiedene Meinungen bestehen. *Wacker* (19) hat auf der diesjährigen deutschen Naturforschertagung die verschiedenen Hypothesen über das Resistentwerden der Keime dargelegt und dabei einen Lichtblick auf eine eventuelle Durchbrechung der Resistenz gewährt.

Mittels der heute weitgehend praktizierten routinemäßigen Resistenzbestimmung von Keimen, über deren Fehlerquellen und Leistungsfähigkeit *Linzenmeier* (20) eine ausführliche Darstellung bringt, ist es heute keine Schwierigkeit mehr, über das damit verbundene bakteriologische Problem Auskunft zu bekommen.

Auch besitzt die bakteriologische Diagnostik heute ausreichende Hilfsmittel, die zusammen mit dem Antibiogramm der Phagenlysotypie und der serologischen Diagnose die Staphylokokken genau identifizieren lassen (*Kikuth, Grün* u. a. [21]).

Um aber das hygienische Problem „Hospitalismus" auch entsprechend, d. h. durch hygienische Maßnahmen lösen zu können, ist es erforderlich, neben der Behandlung der Infektionsquelle vor allen Dingen sich Klarheit über den Infektionsweg zu verschaffen. Die Tatsache, daß neben Luft- und Staubinfektion auch die Übertragung durch die verschiedensten Gegenstände, mit denen der Keimträger in Berührung kommt, für die Ausbreitung des Hospitalismus in Frage kommt, ließ bezüglich der zu ergreifenden Maßnahmen den Ruf nach strengerer Einhaltung der Asepsis und einer Intensivierung der allgemein hygienischen Maßnahmen laut werden.

Daß die klinischerseits oft empfohlene Beschränkung auf ein Antibiotikum den Hospitalismus nicht zu beseitigen vermag, wurde bereits oben (17, 18) erwähnt.

Auch die Verwendung neuer Antibiotika bezeichnet *Linzenmeier* (20) nicht als Lösung, sondern bestenfalls als Verlagerung des Problems.

Was nun die praktische Durchführung der hygienischen Bekämpfungsmaßnahmen betrifft, so ist die in den meisten Fällen gegebene Formulierung „Intensivierung aller allgemein hygienischen Maßnahmen" eine Empfehlung, die zwar nicht als falsch bezeichnet werden kann, die aber für Arzt und Pflegepersonal keinerlei Hinweis gibt, was nun im einzelnen praktisch getan werden muß bzw. welche der vielfältigen hygienischen Maßnahmen er nun am dringlichsten anwenden soll.

Das umfassende **Bekämpfungsprogramm** von *B. Schmidt* (22), in dem die zu ergreifenden Maßnahmen in 3 Abschnitte, nämlich in bauliche, organisatorische und Desinfektionsmaßnahmen unterteilt werden, hier im einzelnen aufzuführen, muß unter Hinweis auf die Literaturstelle aus Platzmangel unterbleiben. Zweifellos sind die vielfachen hier genannten Maßnahmen, die wohl am ehesten der Verifizierung der von *Kikuth* (21) geforderten „Renaissance der Krankenhaushygiene" nahekommen, geeignet, den Hospitalismus zu verhindern. Doch können diese, wie z. B. um nur einige wenige herauszu-

greifen — baulich: Hinausverlegen von Garderobe, Waschplatz, WC und Händedesinfektion vor das Krankenzimmer und organisatorisch: die scharfe Trennung des Personals der einzelnen Abteilungen — in den meisten Fällen erst nach und nach und im Zuge von Neuplanungen konsequent durchgeführt werden.

Ob weiter von den geforderten Desinfektionsmaßnahmen, um wiederum nur einige zu nennen: — regelmäßige Scheuerdesinfektion, Desinfektion der Luft sowie Schlußdesinfektion aller Krankenzimmer nach Räumung, wie darüber hinaus die regelmäßige Desinfektion von Bettzeug und Matratzen vor jeder Neubelegung — überall eingehalten werden können, dürfte wohl, wenn man die praktischen Verhältnisse gerade auch kleiner Krankenhäuser betrachtet, kaum zu erwarten sein.

Unter den gegebenen Verhältnissen jedoch scheint es im Sinne zu ergreifender Sofortmaßnahmen wichtiger zu sein, unter Zuhilfenahme hygienischen Denkens auf die vielen Kleinigkeiten zu achten, die auch nach *B. Schmidt* und *Linzenmeier* oft die Ursache der Übertragung darstellen.

Mit unserer **Abklatschkultur*)**, die im folgenden kurz beschrieben werden soll, glauben wir eine Methode gefunden zu haben, die es ermöglicht, bei einfacher Handhabung den Infektionsweg der Hospitalkeime nachzuweisen und somit Arzt und Pflegepersonal klar die Richtung zu weisen, wo und wie die Desinfektionsmaßnahmen durchzuführen sind und wo die „neuralgischen Punkte" in der Beachtung der Asepsis liegen und behoben werden müssen.

Eigene Untersuchungen

Methodik:

Wie bereits erwähnt, wurden fast alle bisherigen bakteriologischen Untersuchungen von Gegenständen mittels feuchter Tupfer durchgeführt, mit denen der zu untersuchende Gegenstand in einem bestimmten Bereich abgewischt und dann auf feste Nährböden ausgestrichen oder auch nur in flüssiger Kultur bebrütet wurde.

In manchen Fällen wurde auch der infizierte Tupfer in steriler Kochsalzlösung ausgepreßt und die so suspendierten Keime im Plattengußverfahren ausgezählt.

Daß das direkte Ausstreichen auf feste Nährböden in keinem Fall eine quantitative Erfassung der Keime mit sich bringen kann ist klar, wie auch das Auspressen der Watte nicht eine reelle Widergabe der auf der untersuchten Oberfläche haftenden Keime zu garantieren vermag. Schließlich ist es aber, seit wir über die Bedeutung der Infektionsdosis bei der Entstehung von Infektionskrankheiten mehr wissen, nicht gleichgültig, ob eine massive Infektion des als Überträger in Frage kommenden Gegenstandes vorliegt oder ob nur vereinzelte zufällig dort abgelagerte Keime gefunden werden.

Oft ist auch, wie sich bei der Aufklärung einer Dyspepsiekoli-Hausinfektion deutlich gezeigt hat, die topographische Verteilung der Infektionskeime auf der Untersuchungsfläche von durchaus wertvoller Bedeutung.

Diese Forderung aber, den zu untersuchenden Gegenstand bakteriologisch qualitativ und quantitativ zu erfassen und dabei ein spiegelbildliches Abbild der Keimbesiedlung ähnlich einem Stempelabdruck zu bekommen, sehen wir in Form unserer Abklatschmethode der **Agarflex-Kontaktkultur** (im folgenden AFK) erfüllt.

Beschreibung: Die bisher unter der nicht ganz glücklichen Bezeichnung *„Kulturbeutel"* beschriebene Nährbodenform (23, 24, 25) besteht aus sterilisierbaren, luft- wasser- und bakteriendichten, chemisch indifferenten Kunststoffbeuteln, in welche jede Art von Agar oder sonstigen gelierenden Nährböden eingefüllt werden kann und die danach durch Verschweißen wieder geschlossen werden. Die so hergestellten AFK sind jahrelang lagerfähig, können bei Zimmertemperatur aufbewahrt werden und sind jederzeit sofort beimpfungsfertig. Durch Bereithaltung verschiedener Agarzusammensetzungen stehen für die verschiedensten Keimarten die bereits in der Bakteriologie üblichen Spezial- oder auch Elektivnährböden zur Verfügung, wie sie in bakteriologischen Laboratorien nur für kurze Zeit im Kühlschrank bereitgestellt werden können, in den meisten Fällen aber immer wieder frisch hergestellt werden müssen. So ist es z. B. in Form der AFK auch möglich, den Optimalnährboden Kochblutagar beliebig lang in Vorrat zu halten. (Bei uns lagern solche Beutel nun schon bald zwei Jahre.)

*) Für Abklatschuntersuchungen in der Molkerei empfahl Demeter (3) mit Agar gefüllte Metallspangen in der Größe eines Objektträgers. In der Humanmedizin führten vor kurzem Corill u. Penikett (33) Abklatschuntersuchungen an infizierten Wunden durch. Basierend auf der Replika-Technik von Lederberg u. Lederberg (34) verwendeten sie Stempel aus sterilem Polstervelour, mit denen sie die auf der Wunde anzutreffenden Keime topographisch genau auf Plattenkulturen übertragen konnten.

Die von Schönfeld (35) für Repliken verwendeten Löschpapierscheiben dienten rein bakteriologischen Zwecken, nämlich, um das Wuchsbild einer Originalagrarplatte topographisch genau auf Subkulturplatten zu übertragen. Die damit durchgeführten Untersuchungen dienten vorwiegend dem Studium der Streptomycinresistenz.

Anwendung als Ersatz der Petrischalenkultur

Soll ein AFK beimpft werden, sei es als Abklatschkultur oder auch an Stelle der sonst im Labor üblichen Petrischalenkultur, so wird ein AFK mit der gewünschten Agarzusammensetzung dem Vorrat entnommen, auf der Deckfolie die entlang der Abzugslasche präformierte Rille mit einer Ampullensäge eingeritzt und durch einen kräftigen Zug an der Lasche (Abb. 1) die gesamte Agaroberfläche freigelegt.

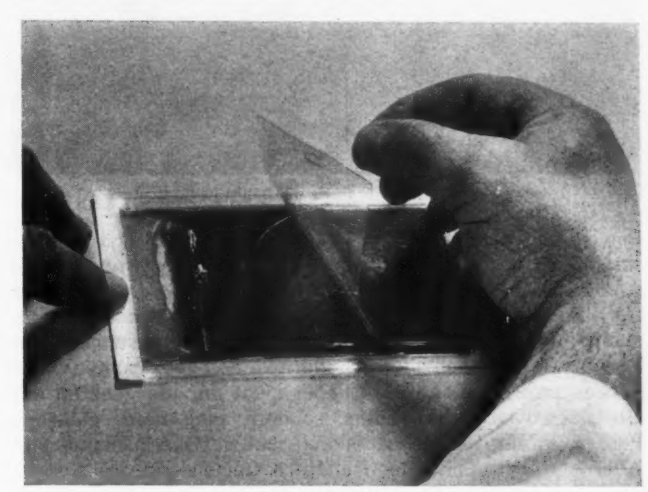


Abb. 1: Freilegen der Beimpfungsfläche.

Die Beimpfung kann nun mit jeglichem Impfmaterial in der im Laboratorium üblichen Weise (Öse, Spatel, Tupfer) erfolgen, wie bei Agarplatten, was z. B. nun auch kleineren Kliniken und Laboratorien, die in Ermangelung der nötigen Einrichtungen solche Arbeiten bisher nicht durchführen konnten, ein bakteriologisches Arbeiten ermöglicht, was vielleicht einer Ausweitung der Möglichkeiten für die klinische Bakteriologie entgegenkommt. Dadurch wird z. B. auch die routinemäßige Resistenzbestimmung der Keime auf breiterer Basis ermöglicht.

Durch diesen Dauernährboden erübrigt sich das Herstellen von Nährböden (wie auch jegliches Autoklavieren, Spülen und Reinigen der bebrüteten Kulturschalen entfällt). Man benötigt also weder eine Nährbodenküche noch Vorrichtungen für die Wiederverwendung von Petrischalen. — Das in sich geschlossene System der Kunststofftasche wird erst unmittelbar vor der Beimpfung geöffnet, was die Manipulationen am Krankenbett erleichtert. Nach der Beimpfung läßt sich die unzerbrechliche Kunststofftasche leicht transportieren.

Um bei der Bebrütung ein zu schnelles Austrocknen des Agars und eine Luftverunreinigung der Beimpfungsfläche zu vermeiden, legen wir für die Dauer der Bebrütung die AFK in entsprechende ca. 12 mm hohe Blechkassetten (Abb. 2), (ähnlich einer größeren Zigarettenschachtel), die nach beendeter Bebrütung und nach Entfernung des AFK durch kurzes Abflammen sterilisiert werden und danach sofort wieder für eine neue Verwendung zur Verfügung stehen.

Über die naheliegende Verwendung dieser Kulturmethode bei Feldlaboratorien, bei Expeditionen und auf See liegen bis jetzt noch keine Erfahrungen vor.

Anwendung als Abklatschkultur

Die zweite Anwendung dieser Kulturform, die auch in dem Namen „Agarflex-Kontaktkultur" zum Ausdruck



Abb. 2: Transport- und Bebrütungskassetten im Brutschrank.

kommt und die dem Thema entsprechend von jetzt ab ausschließlich besprochen werden soll, ist die Verwendung als Abklatschkultur. Hierfür wird die nach Abzug der Deckfolie freigelegte Agaroberfläche auf den zu untersuchenden Gegenstand aufgedrückt, was dank der Verwendung geschmeidigen Folienmaterials auch ohne Schwierigkeit an gekrümmten Oberflächen erfolgen kann. Daß dabei nicht nur die ganz an der Oberfläche haftenden Keime, sondern auch tiefer gelegene Partien erfaßt werden, z. B. bei rauhen Oberflächen, zeigt Abb. 3, wobei ein rauhes Handtuch Gegenstand des Abklatschens war und das Profil seiner Gewebestruktur auf der Agaroberfläche zurückgelassen hat.

Transport u. Bebrütung der für Abklatsch verwendeten AFK erfolgt in gleicher Weise in den bereits erwähnten Blechkassetten (Abb. 2).

Die weitere Verarbeitung bzw. Diagnostizierung der gewachsenen Kolonien wird nach den in der Bakteriologie üblichen Methoden

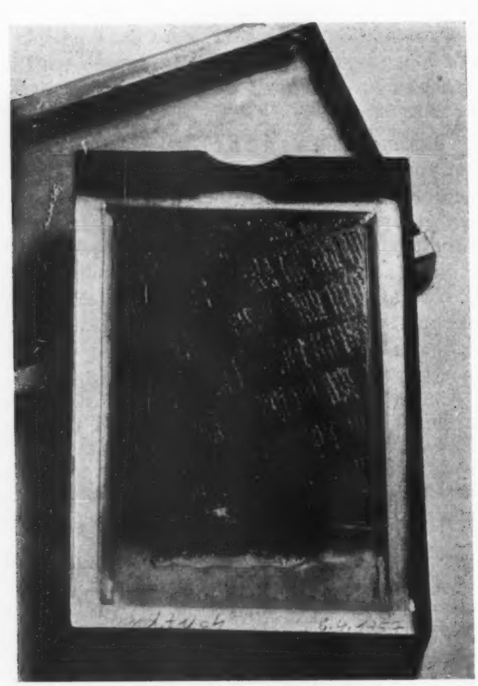


Abb. 3: Tiefenprofil auf der Beimpfungsfläche (Abklatsch von einem Handtuch). — Offene AFK-Kassette mit Deckel erkennbar.

durchgeführt. Werden die gebrauchten AFK nicht mehr benötigt, dann werden diese auf kürzestem Weg, z. B. durch Einwerfen in eine Desinfektionslösung oder durch Verbrennen in einer Feuerung vernichtet.

a) Die quantitative Koli-Bestimmung mittels der Agarflex-Kontaktkultur

Es ging bei unseren Reihenuntersuchungen in erster Linie nicht darum, nach pathogenen Darmkeimen zu fahnden — gewiß wurde diese Möglichkeit, da sie mit der Methodik bereits gegeben war, stets ausgenützt —, sondern Zahlenmaterial zu ermitteln über die Darmkeimbesiedlung auf Toilettensitzen unter unterschiedlichen Bedingungen, hinsichtlich des Materials (Bakelit oder Holz), hinsichtlich der Benutzungsfrequenz und schließlich der verschiedenen hier in Frage kommenden Personenkreise.

Es seien aus diesem umfangreichen Zahlenmaterial hier nur zwei kleine Tabellen gezeigt. Tabelle 1 bringt im oberen Teil zum Aus-

Tab. 1: Abklatschkultur von Toilettensitzen

Öffentl. Bed.-Anst.	Fuchsingl. Kol. vorne	Fuchsingl. Kol. hinten
a)	7	187
b)	8	65
c)	—	—
d)	—	7
Gr. Lebensmittelbetrieb		
a)	295	213
b)	1804	2499
c)	7	38
d)	15	2
e)	7	137
f)	120	45
Univ.-Inst.		
a)	—	—
b)	—	1
c)	—	2
d)	—	—
e)	—	—
f)	—	—
g)	—	—
h)	—	—
i)	—	—
k)	—	1
l)	—	—
m)	—	—

druck, wie bei öffentlichen städtischen Bedürfnisanstalten, die einer laufenden guten Wartung unterliegen, relativ niedrige Keimzahlen gefunden wurden. In einem großen Lebensmittelbetrieb aber, bei dem eine solche Wartung fehlte, ließen sich sehr hohe Kolizahlen nachweisen, wie aus dem mittleren Teil der Tabelle zu ersehen ist. Der untere Teil der Tabelle zeigt die Untersuchung in einem Universitäts-Institut, bei dem zwar nicht eine laufende Reinigung erfolgt, wie z. B. bei öffentlichen Anstalten, bei dem aber ausschließlich Bakelitsitze verwendet wurden, während bei dem Lebensmittelbetrieb sowie den öffentlichen Anstalten nur Holzsitze Verwendung fanden. Der hier unterschiedliche Personenkreis mag auch noch eine gewisse Rolle spielen, wie es im Vergleich des gesamten Zahlenmaterials doch zum Ausdruck kommt. Daß hinsichtlich der Benutzungsfequenz aber verschiedene Zahlenwerte auftreten müssen, sieht man aus Tabelle 2, wo die Untersuchungen zur Zeit eines großen Volksfestes durchgeführt

Tab. 2: Abklatschkulturen von Toilettensitzen

Festplatz	Fuchsingl. Kol. vorne	Fuchsingl. Kol. hinten
Städt. Toil.		
a)	5	418
b)	145	120
c)	90	375
d)	276	100
e)	417	603
f)	90	285
Zu Festzelten geh.		
a)	900	346
b)	4950	10 000
c)	21	78
e)	11	155
f)	227	413
g)	210	370
h)	6	995

wurden. — Der obere Teil der Tabelle zeigt die Untersuchung in städtischen Toiletten, die unmittelbar am Rande des Festgeländes lagen, während der untere Teil der Tabelle Zahlen angibt aus Toiletten, die zu den einzelnen Festzelten bzw. Bierzelten gehören. Ich verweise hier auf die Untersuchung b), wo ungeheure Verschmutzungsgrade gefunden wurden, diese Anlage aber gleichzeitig auch die schlechteste Wartung aller untersuchten Toiletten zeigte, bei der weder Wasser noch Seife, noch ein Handtuch, ja nicht einmal Papier zur Verfügung stand. Außerdem war dieser Toilettenraum der kleinste aller untersuchten Toiletten, mit einer Grundfläche von 100 × 85 cm. Diese beiden Tabellen, die nur einen Teil unserer Untersuchungen umfassen, mögen einmal deshalb gezeigt werden, weil hier zahlenmäßig der Grad des hygienischen Zustandes solcher Anlagen gut zum Ausdruck kommt, zum anderen aber gerade in dem Lebensmittelbetrieb, schon zu normalen Zeiten erschreckend hohe Kolizahlen auf den Toilettensitzen nachweisbar sind. Auch auf den hier untersuchten Kantinentischen wurde ein massives Staphylokokkenvorkommen festgestellt.

b) Abklatschuntersuchungen im Rahmen hygienischer Beratung und Überwachung von Küchen, Kantinen und Gaststätten

Im Zuge der Durchführung solcher Aufgaben hatten wir des öfteren Gelegenheit, mittels der Agarflex-Kontaktkultur in Kantinen, Küchen und Gaststätten die Arbeitsgeräte, Tische, Hackstock etz. hinsichtlich ihrer Keimbesiedlung zu untersuchen (24).

Abgesehen von den Empfehlungen und Maßnahmen, die wir auf Grund unserer Ergebnisse hinsichtlich Reinigung und Desinfektion sowie Wahl geeigneter Tischbeläge anregen konnten, war es erstaunlich, zu sehen, wie dankbar sowohl Leitung wie Personal der Küchen und Kantinen, denen wir unsere Ergebnisse demonstrierten, für die Durchführung der Untersuchungen waren, sahen sie doch jetzt selbst, daß z. B. die Handhabung des bisherigen „Tischabwischens" nicht richtig ist, da dem oft nur einmal angefeuchteten hierfür verwendeten Lappen eine reinigende, d. h. schmutz- und keimentfernende Wirkung, wie gar eine Desinfektion, nicht zukommt oder daß das Problem Hackstock, der nach Meinung des Küchenpersonals wegen „Fäulnis" nicht mit Wasser, sondern nur mit Stahlbürste gereinigt werden kann, in dieser Form jedoch noch ein völlig ungelöstes Problem ist.

Neben der rein hygienischen Bedeutung dieses qualitativen und quantitativen Keimnachweises war die **psychologische Wirkung** auf Küchenleitung und -personal angesichts der demonstrierten Ergebnisse überzeugend.

Schlagartig haben sich die Verhältnisse auch hinsichtlich der Reinlichkeit von Anlieferungsbehältern für Lebensmittel geändert. So war es z. B. dem Küchenleiter nicht möglich gewesen, den Lieferanten von Brötchen u. dgl. zur regelmäßigen Reinigung der entsprechenden Behälter zu bewegen. Erst als wir an einem Montagmorgen — wo eine wöchentliche Reinigung vorausgesetzt, an sich saubere Behälter erwartet werden konnten — eine solche Untersuchung durchführten, ist in der Reinhaltung auch dieser Gefäße eine umgehende Änderung eingetreten. Als die (Abb. 4) schon äußerlich beschmutzte Brötchenkiste auch noch auf der Innenseite, da wo die untersten Brötchenschichten dem Behälter anliegen, das Ergebnis der Abb. 5 zeigte und wir mitteilen mußten, daß davon auch eine größere Anzahl von Staph. aur. haem. waren, bedurfte es keiner weiteren Empfehlung oder gar eines „in das Gewissen redenden", um von dem Lieferanten die genannten Lebensmittel in sauberen Behältern geliefert zu bekommen. Der schlichte Hinweis, daß die gefundene Staphylokokkenart in den meisten Fällen auch der Erreger von Eiterungen wie von Furunkulosen etz. sei, genügte vollauf, um neben den bisher nur wirtschaftlich gesehenen Bedingungen auch zu einer konsequenten Durchführung der nun einmal notwendigen hygienischen Grundsätze zu verhelfen.



Abb. 4: Brötchenkiste (vergl. auch Abb. 5).

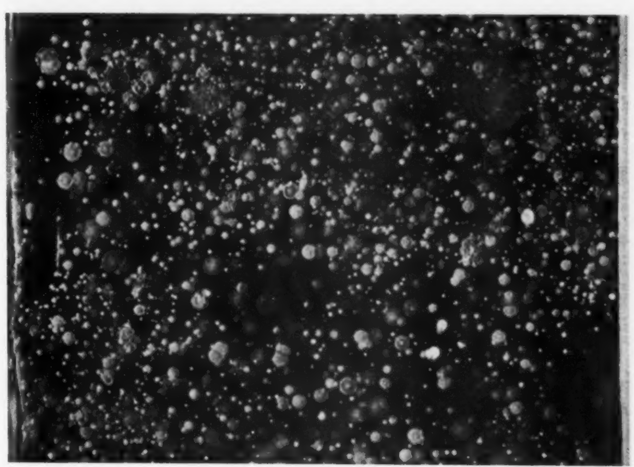


Abb. 5: Abklatschkultur von der Innenseite der (auf Abb. 4 gezeigten) Brötchenkiste.

Ähnliche Ergebnisse fanden wir auf dem Handtuch dieser Küche, das am Montag früh um 9 Uhr abgeklatscht wurde, fast noch frisch aussah und im ganzen etwa 2 bis 3 Stunden in Gebrauch war. Auch hier konnten zahlreiche Kolonien Staph. aur. haem. ermittelt werden (Abb. 6).

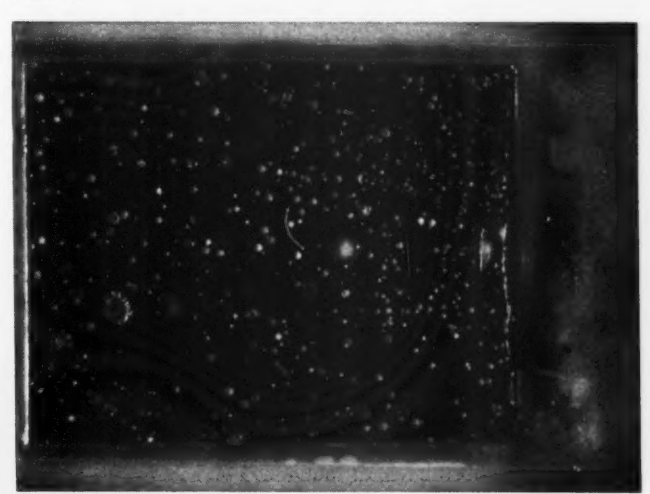


Abb. 6: Abklatsch von einem Handtuch (Werksküche; am Montag 9 Uhr früh!).

Nicht viel anders war das Abklatschbild bei Anrichttischen der Küche, auf dem Ausgabetisch des Büfetts und dem hygienisch wohl schwierigsten Problem einer Küche, dem Hackstock. — Ausgesprochen schlecht war auch der hygienische Zustand der Kantinentische des großen, Lebensmittel verarbeitenden und herstellenden Betriebs, der bereits im vorigen Abschnitt der quantitativen Bestimmungen auf Toilettensitzen erwähnt wurde. Dort sind (siehe Tab. 1) auf den Toilettensitzen Kolizahlen festgestellt worden, die die Abklatschergebnisse von öffentlichen Bedürfnisanstalten weit überstiegen. Die Abklatschergebnisse auf den Kantinentischen sind in Tab. 3a wiedergegeben, wo in beiden Fällen der untersuchten Kantinentische auf der relativ kleinen Abklatschfläche von nicht ganz 80 qcm ca. 100 Kolonien von Staph. aur. haem. gefunden wurden.

Wenn auch über die hygienische Sitte des Rollhandtuches, die man besser als Unsitte bezeichnen sollte, hinsichtlich der hygienischen Beurteilung Einigkeit besteht, so mag es doch ganz interessant sein, auch hierüber einige Zahlen zu nennen, die wir bei der Untersuchung eines solchen Rollhandtuches in einem Café mit unserer Abklatschkultur ermittelt haben (Tab. 3b). Erwähnenswert mag

Tab. 3: Abklatschkultur mittels Kochblut-Agar

	Gesamtkeimzahl	Staph. Kol.
a)		
Eßtisch	13316	111
Kantine	6260	76
b)		
Handtuch	1955	—
Café	1098	—
	781	27
	1561	—
c)		
Fensterbrett	—	—
im Zug	154	—
	202	—
	16	—

— = 0 Keime

hierbei sein, daß unmittelbar vor der Untersuchung ca. 100 Personen der Fernsehübertragung eines Fußball-Länderspieles beiwohnten. Viele von ihnen benutzten während der zwei Stunden wohl häufig die Toilette, wenige aber offenbar nur das Handtuch, da dieses noch trocken war und nur wenige Falten als Spuren einer sicheren Benutzung aufwies. Selbst bei diesem noch weitgehend als „frisch" imponierenden Handtuch konnten in einem Abklatschbereich 27 Kolonien Staphylokokken nachgewiesen werden. Die andere Frage, ob die offensichtlich nur seltene Benutzung des Handtuches auf hygienischen Überlegungen beruht oder ganz einfach auf ein ebenfalls unterlassenes Händewaschen zurückzuführen ist, kann sich wohl jeder selbst beantworten, wenn er sich bemüht, hierüber einige Beobachtungen anzustellen. Daß selbst Desinfektionsmittel-haltiges Toilettenpapier kein Ersatz für das Händewaschen sein kann und gewöhnlichem Toilettenkrepp gegenüber keinerlei Vorteile bietet, geht aus den bereits genannten Untersuchungen *Eyers* (11) hervor.

Daß die auf dem Fensterbrettchen eines stark frequentierten Münchner Vorortszuges durchgeführten Abklatschuntersuchungen (siehe Tab. 3c) eine geringe Gesamtkeimzahl bzw. keinerlei Staphylokokken aufwiesen, mag einerseits mit der Art des dort verwendeten Kunststoffbelages zusammenhängen, wie andererseits auch auf die offenbar doch regelmäßige Wartung dieser Züge zurückzuführen sein.

Derselbe Vorortszug zeigte nämlich auch bei der Kolibestimmung auf den Toilettensitzen der entsprechenden Zugaborte entweder gar keine oder nur ganz wenige Kolibakterien.

Ob die hier verschiedentlich, besonders in Lebensmittelbetrieben, Küchen und Kantinen, gefundenen Staphylokokken für Lebensmittelvergiftungen durch Enterotoxin bildende Keime in Frage kommen oder nicht, soll hier nicht entschieden werden. Die Tatsache, daß es solche toxische Arten gibt und daß auch die Staphylokokken-Enteritis ein durchaus ernst zu nehmendes Krankheitsbild darstellt, mag Ursache genug sein, um nach dieser Keimart auf den dafür in Frage kommenden Gegenständen zu fahnden.

Die Erfassung von Hospitalkeimen mittels der Agarflex-Kontaktkultur

Wie wir mittels der hier geschilderten Abklatschkultur bei der Bekämpfung der beiden wichtigsten Hospitalkeime Dyspepsie-Koli u. Staph. aur. haem. wertvolle Hilfe leisten konnten, wird in unserem Aufsatz „Neue hygienische Möglichkeiten zur Bekämpfung des Hospitalismus" (31) an anderer Stelle im wesentlichen geschildert werden. — Im vorliegenden soll lediglich kurz auf die Bedeutung eingegangen werden, die das topographische Erfassen der Keimbesiedlung an dem untersuchten Gegenstand haben kann.

a) Untersuchungen in Kinderkliniken

Anläßlich der Aufklärung einer Dyspepsie-Koli-Hausinfektion in einer Kinderklinik wurden auf fünf von sieben der Gebrauchsgegenstände in unmittelbarer Umgebung des kranken Kindes keinerlei Kolikeime auf der Abklatschfläche gefunden. Lediglich auf dem äußeren Rand des in Gebrauch befindlichen Bettlakens wurden einmal neun und einmal zwei Dyspepsie-Koli gefunden. Die Abklatschkultur aber, die von dem weiter entfernten Waschbecken gemacht wurde, zeigte nur auf dem Drittel der Abklatschfläche, mit dem der äußere Rand des Waschbeckens in Berührung kam, einen positiven, ja sogar massiven Dyspepsie-Koli-Befund. Die obere Kante sowie der Rand des Waschbeckens auf der Innenseite, die mit den übrigen zwei Dritteln der Abklatschfläche erfaßt wurden, zeigten keinerlei Koliverunreinigung.

Mit dieser topographisch genauen, geradezu spiegelbildlichen Wiedergabe der Koliinfektion am Waschbecken war klargeworden, auf welchem Weg die Dyspepsie-Koli trotz sorgfältiger Beachtung der Asepsis (alle fünf untersuchten Gegenstände in unmittelbarer Umgebung des Bettes waren kolifrei) auf andere Kinder übertragen wurden.

Als zweitwichtigster Hospitalkeim in Kinderkliniken, wenn nicht sogar an erster Stelle stehend, wäre der Staphylococcus pyog. aur. haem. zu nennen. Welche Bedeutung in diesem Zusammenhang sogar die sog. „sterile Windel" haben kann, bzw. welche Ergebnisse unsere Abklatschuntersuchungen in diesem Rahmen zeigten, muß zusammen mit einer eingehenderen Besprechung des Dyspepsie-Koli-Problems einem Beitrag im pädiatrischen Schrifttum vorbehalten bleiben.

b) Untersuchungen zur Verbreitung von Staph. aureus auf chirurgischen Stationen

Während mit der bisher geschilderten Agarflex-Kontaktkultur die auf flachen oder auch gewölbten Oberflächen haftenden Keime qualitativ wie auch quantitativ und topographisch gut erfaßt werden konnten, trat uns doch bei der konsequenten Untersuchung aller für die Keimübertragung in Frage kommenden Gegenstände insofern eine Schwierigkeit entgegen, als es damit nicht so leicht oder gar unmöglich war, in kleinere engere Hohlgefäße einzudringen bzw. besonders stark geformte Gegenstände mit hohen oder tiefen Profilen (z. B. Narkosemaske) im Abklatschverfahren hinsichtlich der qualitativen, quantitativen und topographischen Keimbesiedlung zu untersuchen.

Wie wir mittels eines kleinen Kunstgriffes unser Untersuchungsprogramm auch auf diese genannten, nur schwierig zu erfassenden Gegenstände ausdehnen konnten, soll hier nur ganz knapp im Prinzip skizziert werden. — Bezüglich der Einzelheiten des Untersuchungsganges und seine technische Durchführung sei auf den o. a. Beitrag (31) verwiesen.

Mittels einer Zellophanmembran, deren Verwendung zur Züchtung von Bakterien erstmals von *Kisskalt* (26) angegeben und

Tab. 4: Abklatschuntersuchung in der chir. Klinik A am 4. 6. 1957

		Sta. aur.	Pen.		Sta. aur.	Pen.	
I. Stock – Krankenzimmer	1 Schürze Pfl.	—		29 Binde-Verb.-Wa.	+++	r	I. Stock – Gang
	2 Decke (Bett)	—		30 Kornz.-Gef.	—		
	3 Holzgr. (Bett)	—		31 Kathet.-Verb.-Wa.	—		
	4 Eßbrett	—		32 Schere	—		
	5 Schrank	—		33 Hansapl.-Deckel	—		
	6 Schrank	—		34 Türkl. Toil.	+	r	
	7 Fieberkurve	—		35 Medik.-Schr.	—		I. Stock – Arztzimmer
	8 Glaspl. Nachtt.	+	r	36 Kornz.-Dose	—		
	9 unt. Pl. Nachtt.	—		37 Telefon	—		
	10 Schublade	—		38 Abl. f. Blutbef.	—		
	11 Atemmaske	—					
	12 Nierenschale	—		39 Hand Dr. M.	—		II. Stock – Krankenzimmer
	13 Bettschere	—		40 Kittel Dr. M.	+	r	
	14 Nasenkath. Schale	—		41 Matratze	+	e	
	15 Nasenkath. Schale	—		42 Decke	+	r	
	16 Spucknapf	—		43 Holzgriff	—		
	17 Meßzylinder	—		44 Glaspl. Tisch	—		
	18 Steckbecken	—		45 Nachtkast.	—		
	19 Schlauch v. Saugger.	—		46 Speisetabl.	+	—	
	20 Schalter Saugger.	—		47 Tisch	+	r	
	21 Sauggerät	—		48 Vorh. Fen.	—		
	22 Schl.-Verbindg.	—		49 Gummiring	—		
	23 Türklinke	—		50 Fußboden	++	e	
	24 Fußboden	—		51 Eßwag. v. Kü.	+ Co	r	II. Stock – Gang
I. Stock – Gang	25 Glaspl. Tisch	—		52 Kornz.-Beh.	+++	e	
	26 Eßtischwagen	—		53 Topf f. Klemmen	—		
	27 Spritzenbeh.	—		54 Hansaplast	+	e	
	28 Spr.-Tischplatte	—		55 Spatelbüchsen	+	e	

\+ = bis 5 Keime
++ = bis 10 Keime
+++ = über 10 Keime

r = Pen. resistent
e = Pen. empfindlich
Co = Coli-Bakterien

Tab. 5: Abklatschuntersuchung in der chir. Klinik B am 7. 11. 1957

		Sta. aur.	Pen.		Sta. aur.	Pen.	
Operationssaal	1 Hand Dr. S.	++	r	26 Schalter	+	r	OP-Saal
	2 Hand Pfl.	—		27 Nähtisch	—		
	3 Hand Pfl.	—		28 Türklinke	—		
	4 Hand Schw.	—		29 Türklinke	—		
	5 Schürze Pfl.	+++	r	30 Binden-Ti.	—		Sterilisierr
	6 Schürze Pfl.	+	e	31 NaCl-Fla.	—		
	7 Schürze Schw.	—		32 Gu.-Schuhe	—		
	8 Narkosetisch	+	r	33 Zw.-Fenster	+	r	
	9 Narkosetisch	—		34 Klappfen.	+	—	Verb.Wa. Station II
	10 Amp.-Scha.	+	r	35 Kornz.-Beh.	—		
	11 Narkosetisch	—		36 Mullbinde	+	—	
	12 Narkosetisch	+	r	37 Verb.-Sch.	++	r	
	13 Kornz.-Gef.	+	r	38 Hansaplast	+	—	
	14 Verb.-Tisch	—		39 Kathet.-Hülle	+	r	
	15 Stauschlauch	+	r	40 Deckel	—		
	16 Wa.-Strahlschl.	+	r	41 Deckel	+	r	
	17 Magenschl.	—		42 Deckel	+	r	
	18 Fußschemel	+	r	43 Kunstst.-Fl.	—		
	19 Drehrad	—		44 Linol.-Einl.	—		
	20 OP-Lampe	+	e	45 Bastbesp.	—		
	21 OP-Lampe	—		46 Schiebegr.	+	r	
	22 OP-Lampe	+	e	47 Mullbinde	++	r	Verb.-Wa. Station I
	23 OP-Maske	—		48 Kornz.-Beh.	+	r	
	24 Drahtkorb	—		49 Glasplatte	—		
	25 Lichtschalter	—		50 Deckel	—		

\+ = bis 5 Keime; ++ = bis 10 Keime; +++ = über 10 Keime
r = Pen. resistent; e = Pen. empfindlich

von uns damals weiteren bakteriologischen Zwecken zugänglich gemacht wurde (27, 28, 29, 30), hatten wir eine Folie in der Hand, die in feuchtem sterilem Zustand in jeden Hohlkörper eingedrückt oder stark verformten Gegenständen den Unebenheiten folgend aufgedrückt werden kann und so, da die Folie mit steriler NaCl-Lösung angefeuchtet ist, die dort haftenden Keime aufnimmt, soweit diese ablösbar und damit hygienisch von Bedeutung sind. Die so durch Abklatsch beimpfte weiße Zellophanfolie (die weiße Farbe hat sich für die Darstellung der gewachsenen Keime sehr vorteilhaft erwiesen), welche durch eine darunterliegende transparente Folie gegen eine direkte Infektion von der Hand her geschützt ist, wird nun mit ihrer unteren sterilen Seite auf die freigelegte Agarfläche der Agarflex-Kontaktkultur aufgelegt und danach in üblicher Weise bebrütet. Die auf der Oberseite der weißen Abklatschfolie haftenden Keime werden hier ebenso zur Entwicklung gebracht wie auf der Agarfläche selbst. Neben der gerade für den Staphylokokkennachweis günstigen Tatsache, daß sich die gewachsenen Staph. aur.-Kolonien auf dem weißen Untergrund viel schneller und deutlicher als goldgelbe Kolonien abheben wie auf der Agarfläche ohne Folie, können noch weitere bakteriologische Vorteile ausgenützt werden, auf die hier aber nicht eingegangen werden kann. Es sei nur erwähnt, daß die ebenfalls als Hospitalkeim bekannte Pseudomonas pyocyanea hier ebenfalls schneller und deutlicher diagnostiziert werden kann als auf Agar.

Welche **praktischen Erfolge** derartige Untersuchungsreihen gebracht haben, ist aus den Tabellen 4 u. 5 zu ersehen, die beide unserer o. a. Arbeit (31) entnommen sind.

Bei Tabelle 4 sind die Untersuchungen 1—38 (= I. Stock) auf einer Station durchgeführt worden, bei der bereits ein Monat vorher gleichartige Abklatschversuche gemacht worden waren und inzwischen die von uns daraufhin empfohlenen Desinfektions- und sonstigen hygienischen Maßnahmen konsequent durchgeführt wurden.

Neben dem positiven Befund auf der Glasplatte eines Nachttisches (Nr. 8) und der Türklinke der Toilette (Nr. 34) zeigte nur eine „saubere" Mullbinde (Nr. 29), die im Verbandstoffbehälter des Verbandwagens war und kurz vorher von einer anderen Station geholt worden war, einen stärkeren Staphylokokkenbefund.

Ein ganz anderes Ergebnis zeigte die Untersuchung des II. Stockes (Nr. 44—55), der weder vorher von uns untersucht noch besonderen hygienischen Verhaltungsmaßregeln unterzogen worden war. 10 der 15 hier durchgeführten Folien-Abklatschuntersuchungen zeigten einen positiven Staphylococcen-aureus-Befund, wobei die massivste Infektion im sogenannten sterilen Topf für die Kornzange (Nr. 52) war. Auf die Bedeutung des Staphylokokkennachweises auf dem Grund des Mundspatelbehälters braucht hier nicht eigens hingewiesen zu werden.

Tabelle 2 zeigt das Ergebnis einer in einer anderen Klinik erstmals durchgeführten Untersuchungsreihe. Als hinsichtlich der gefundenen Zahl von Staph. aur. wichtigste Überträger wurden hier die Schürze des Pflegers (Nr. 5), die Hand des Arztes (Nr. 1), wie besonders die beiden Verbandwagen (ähnlich Klinik A) gefunden.

Der Anteil der penicillinresistenten Staphylokokken war im übrigen bei der Klinik B höher als bei der Klinik A.

Die Vermutung, daß gerade Verbandwagen für die Verschleppung von Staphylokokken in Frage kommen könnten, ist uns auf Grund früherer bakteriologischer Luftuntersuchungen in OP-Sälen, Verbandräumen gekommen, zumal, wenn man die üblichen Gepflogenheiten beim Verbandwechsel von der hygienischen Seite her in Betracht zieht. Damit können wir auch *B. Schmidt* (22) beipflichten, der die Beachtung der Asepsis und Antisepsis beim Verbandwechsel besonders hervorhebt.

Spätere Nachfragen bei den Kliniken A und B haben ergeben, daß dort ein gehäuftes Auftreten von Staphylokokkeninfektionen seither nicht mehr beobachtet wurde.

Schrifttum: 1. Csiszàr, J.: Dt. Molkereizeitung, 56 (1935), S. 1404. — 2. Vas, K.: Dt. Molkereizeitung, 60 (1939), S. 1320. — 3. Demeter, K. J.: Dt. Molkereizeitung, 60 (1939), S. 1155. — 4. Lerche, M.: Fleischwirtschaft, 7 (1955), S. 101. — 5. Amelung, I.: Diss. Berlin 1954. — 6. Heymann, B.: Zschr. f. Hyg., 86 (1918), Jg. 25 (1900), S. 245. — 7. Klinger: zit. bei Heymann, 6. — 8. Bornträger, J.: Gesundheit, Leipzig, Jg. 25 (1900), S. 9. — 9. Llachovitsch, M. L., Hygiene und Sanitätswesen (1950), S. 33. — 10. Rabinovitsch, J. F.: zit. bei Llachovitsch, 9. — 11. Eyer, H.: Ärztl. Mitteilungen, 82 (1955), S. 82. — 12. Hiller, Ch.: Zbl. Bakt. O. I., 166 (1956), 6, S. 335. — 13. Neumann, G. N.: Arch. f. Hyg., 59 (1906), S. 174. — 14. Kirstein: zit. bei v. Bormann, 16. — 15. Hegler: zit. bei v. Bormann, 16. — 16. Bormann, F. v.: Zbl. I. O., 146 (1941), S. 68. — 17. Eyer, H.: Münch. med. Wschr., 100 (1958), S. 1684. — 18. Lammers, Th.: Münch. med. Wschr., 100 (1958), S. 1685. — 19. Wacker, A.: Münch. med. Wschr., 100 (1958), S. 1723. — 20. Linzenmeier, G.: Medizinische (1957), Nr. 11/12, S. 371 u. 415. — 21. Kikuth, W. u. Grün, I.: Dtsch. med. Wschr. (1957), S. 549. — 22. Schmidt, B.: Zbl. Bakt. I. O., 170 (1957), S. 119. — 23. Kanz, E.: Beisp. angew. Forschg., Fraunhoferges. München, 1957, S. 73. — 24. ders.: Der ärztl. Dienst, H. 7/8 (1958), S. 219. — 25. ders.: Zbl. Bakt. I. O., 170 (1957), S. 132. — 26. Kisskalt, K.: Arch. f. Hyg., 131 (1944), S. 73. — 27. Kanz, E.: Med. Klinik, 43 (1948), S. 294. — 28. ders.: Zbl. Bakt. I. O., 153 (1949), S. 260. — 29. ders.: Arch. f. Hyg., 140 (1956), S. 106. — 30. ders.: Arch. f. Hyg., 142 (1958), S. 288. — 31. ders.: Chirurg. Praxis (wird demn. veröfftl.). — 32. Neff, J. H. u. Rosenthal, S. L.: J. Dental. Med., 36/6 (1957), S. 932. — 33. Gorrill, R. H. u. Penicett, E. J. K.: Lancet, August 1957, S. 370. — 34. Lederberg, J. u. Lederberg, E. M.: J. Bact., 63 (1952), S. 399. — 35. Schönfeld, J. K.: Revue Belge de Path. et de Méd. exp., 25 (1956, Nr. 1.

Anschr. d. Verf.: Priv.-Doz. Dr. med. E. Kanz, München 15, Herzog-Heinrich-Straße 8.

DK 616 - 022.1

Aus der II. Chirurgischen Abtlg. des Städt. Krankenhauses, Lüdenscheid (Ltd. Arzt: Dr. med. *L. Willms*)

Die Behandlung des Tetanus mit Muskelrelaxantien und künstlicher Hypothermie

von GUSTAV-WILHELM GIESE

Zusammenfassung: Es werden zwei klassische Tetanusfälle beschrieben, die unter Ergänzung der üblichen Therapiemethoden (Wundexzision, Tetanus-Antitoxin- und Antibiotikagaben, Infusion) durch regelmäßige intramuskuläre Verabreichung des Muskelrelaxans Curarin-Asta bzw. durch Curare in Kombination mit dem lytischen Gemisch Atosil-Megaphen-Luminal geheilt werden konnten. Bei beiden Patienten war weder Intubation noch künstliche Beatmung notwendig.

Summary: Two classical cases of tetanus are described which were cured by supplementing the usual therapeutic methods (wound excision, administration of tetanus-antitoxin and of antibiotics) by regular intramuscular administration of the muscle relaxant curarin-Asta or of curare in combination with the lytic mixture atosil-megaphen-luminal. Neither intubation nor artificial respiration were necessary in either patient.

Résumé: Deux cas classiques de tétanos sont décrits ici qui, en complément des méthodes thérapeutiques usuelles (excision de la plaie, administration d'antitoxine tétanique et d'antibiotiques, infusion) purent être traités par une administration régulière par voie intramusculaire du relaxant musculaire Curarin-Asta et respectivement par le Curare combiné avec le cocktail lytique Phénergan — Largactil — Gardénal. Pour aucun des deux malades ni tubage ni respiration artificielle ne furent nécessaires.

Die **klassische Tetanusbehandlung** mit hohen Gaben von Tetanus-Antitoxin, sorgfältiger chirurgischer Wundversorgung und rein symptomatischen Maßnahmen, wie Ausschaltung krampfauslösender Reize und Verabfolgung von Sedativa und Narkotika vermochte erfahrungsgemäß die schwere Tetanusinfektion nur unvollkommen zu beeinflussen. Komplikationen wie Leberschäden, zentrale Depressionen und vor allem schwerste hypostatische Pneumonien waren häufig Ursache des letalen Ausgangs. Da der Schwerpunkt der Therapie auf der Beseitigung oder Verhütung von Krampfanfällen liegt, erschien es aussichtsreich, durch künstliche Hypothermie *(Holzer, Hossli, Irmer und Koss, Laborit-Huguenard)* sowie durch Anwendung der Muskelrelaxantien (MR) die Behandlung des Wundstarrkrampfes zu verbessern.

Die ersten **Anzeichen des beginnenden Tetanus** (Unruhe, Schlaflosigkeit, rasches Ermüden und Störungen des Wasserhaushaltes, insbesondere Durstgefühl, Schweißausbruch und vermehrter Harndrang) deuten auf eine Erkrankung der dienzephalen Regulationszentren hin. *M. Frank* wies in neurohistologischen Untersuchungen Veränderungen im Zwischen- und Mittelhirn nach, die einer basalen dienzephalen Enzephalitis entsprechen. Die mit Muskelstarre einhergehenden Krampfanfälle bedingen eine erhebliche Hyperthermie und dadurch vermehrten Sauerstoffverbrauch, weiterhin eine Azidose mit Überbelastung des Kreislaufs einerseits und gesteigerter Empfindlichkeit des azidotischen Muskels gegen kleinste Toxinmengen andererseits *(Killian, Christian und Schlag)*. Es lag daher nahe, bei künstlicher Hypothermie durch neuroplegische Maßnahmen eine Ruhigstellung der geschädigten dienzephalen Regulationszentren zu versuchen. Die MR führen als Folge einer Unterbrechung der nervösen Impulse an der neuromuskulären Schaltstelle zur Erschlaffung der quergestreiften Muskulatur. Im Gegensatz zu den kurzwirkenden MR wie z. B. Succinylcholin bewirkt die Blockierung der Reizübertragung durch Curare eine relativ lang anhaltende Lähmung der quergestreiften Muskeln. Curare schien daher besonders geeignet, die gefürchteten schweren Krampfanfälle beim Tetanus herabzumindern bzw. ganz auszuschalten *(McIntyre, Adriani, Ochsner, Mollaret)*. Frühere Therapieversuche mit Curare haben wegen der mangelnden Standardisierungsmöglichkeit und der durch Überdosierung bedingten Gefahr der Atemlähmung zu keinen ermutigenden Ergebnissen geführt. Erst nachdem die Erfahrungen der modernen Narkose mit gereinigten Präparaten bei exakter Dosierung von Curare vorlagen, gelang es, Schwierigkeiten und Zwischenfälle dieser Behandlungsmethode auch beim Tetanus auszuschalten *(Christian und Schlag, Devens und Schostock, Eckmann und Bisaz, Hossli, Mellin, Minesev, Mollaret, Kummer und Ott, Lassen, Sangster u. a.)*.

Vor einigen Jahren haben wir selbst gute **Erfahrungen mit Curare** bei einem Tetanus-Patienten gemacht, bei dem andere Behandlungsmethoden versagt hatten (Fall 1). Daher gaben wir bei einem weiteren schweren Tetanus-Fall erneut Curare und unter Berücksichtigung der zentralen Wirkung der Phenothiazine zusätzlich das sog.. „lytische Gemisch". Unter Berücksichtigung des zeitlichen Ablaufs der Infektion versuchten wir, durch geeignete Kombinationen der verschiedenen Mittel eine optimale Behandlung herauszufinden. — Bekanntlich beginnt die Curare-Lähmung an den Muskeln des Auges, den Gesichts- und Nackenmuskeln und ergreift dann die Muskulatur der Extremitäten, des Rumpfes und Abdomens und im allgemeinen zuletzt die Atemmuskulatur. Den gleichen Ablauf beobachten wir auch beim Tetanuskrampf, so daß Curare in einer Dosierung, die das Fortschreiten der Krankheit berücksichtigt, individuell eingesetzt werden kann *(Mellin)*.

Eine intravenöse Curare-Medikation beim Tetanus erschien uns nicht zweckmäßig, da häufige Injektionen notwendig sind, wenn die Krämpfe wirksam angegangen werden sollen. Auch die Durchführung eines intravenösen Curare-Dauertropfes über viele Tage ist beim Tetanuskranken infolge technischer Schwierigkeiten kaum durchführbar. Die Behandlung des schweren Tetanus mit Depot-Curare hat sich nicht bewährt, da eine gleichmäßige Resorption sehr fraglich ist *(Mellin, Mollaret, Dewens-Schostock)*. Wir verabfolgten daher Curare intramuskulär, weil die längere Wirkungsdauer des Medikaments bei verzögerter Resorption die Behandlung bedeutend erleichtert. Andererseits war auf diese Weise eine individuelle, der Krampfbereitschaft angepaßte Curarisierung möglich. Wir gaben jeweils so viel Curare, bis das Augenlid heruntersank und der Krampf der Gesichts-, Nacken- und Rückenmuskulatur erheblich nachließ. Verstärkte sich der Muskelkrampf von neuem, gaben wir wiederum Curare, bis das Augenlid herunterfiel und bei Aufforderung nur angedeutet gehoben werden konnte. Diese Dosis genügte, um eine ausreichende Entspannung der Musku-

latur zu erreichen. Die willkürliche Öffnung des Mundes war bei diesem Vorgehen so weit möglich, daß eine ausreichende Nahrungs- und Flüssigkeitsaufnahme erfolgen konnte.

Als Curare-Präparat verwendeten wir das d-Tubocurarin-chlorid-penta-hydrat (WZ. Curarin-Asta), das sich durch seine Stabilität, exakte Dosierbarkeit und gleichmäßige Wirkung bei zahlreichen Narkosen bewährt hat.

1. Fall: 23j. Tiefbauarbeiter. 14 Tage vor Krankenhausaufnahme Scheuerverletzung an der linken Ferse. 11 Tage später zunehmende Steifheit des Rückens. Am 13. Tage Tetanus der Kaumuskulatur, Kopfschmerzen und zunehmende Unruhe.

Aufnahmebefund: Stärkste Kieferklemme, Risus sardonicus und Opisthotonus. Nacken- und lange Rückenmuskeln bretthart, Bauchmuskulatur ausgesprochen steif und nicht eindrückbar. Arm- und PS-Reflexe bds. sehr lebhaft. ASR wegen Versteifung nach Klumpfußoperation bds. nicht auslösbar.

Lokal: An der Außenseite des linken Fußballens markstückgroße, schwärzlich-schmierigbelegte Wunde sowie an beiden Fersen strichartige Scheuerstellen. In Kultur- und Tierversuch Tetanus-Bazillen nachgewiesen.

Behandlung: Exzision der Wunde am linken Fuß und sofortige Gabe von je 30 000 I.E. Tetanusserum i.v. und i.m. An den elf folgenden Tagen täglich je 12 000 I.E. i.m. und i.v. Während der ersten sieben Tage dreistündlich je 50 000 E. Penicillin mit Zugabe eines Antihistaminikums und täglich 40 ccm 10%ige Magnesiumthiosulfatlösung.

Da der tetanische Spasmus durch diese Maßnahmen nicht genügend rasch beeinflußt werden konnte, wurde zusätzlich intramuskulär Curarin-Asta injiziert (vierstündlich je 2 ccm = 6 mg), bis eine totale Erschlaffung der Muskulatur erreicht war. Um diesen Erfolg aufrechtzuerhalten, mußten ab 2. Behandlungstag dreistündlich 2 ccm Curarin-Asta und ab 6. Behandlungstag sogar zweistündlich 2 ccm nachgegeben werden. Vom 7. Behandlungstage an wurde die Dosis auf dreistündliche Gabe von 2 ccm Curarin-Asta reduziert. Ab 11. Tage wurde noch vierstündlich dieselbe Dosis bis zum 14. Tage einschließlich weiter gegeben.

Die akute Lebensgefahr war am 12. Tage behoben. Von diesem Tage an machte die Besserung des Patienten schnelle und gute Fortschritte. Die Gesamtdosis an Curarin-Asta betrug während der 14tägigen Behandlungsdauer 0,636 g.

2. Fall: 14j. kräftiger Junge. Größe 1,60 m, Gewicht 50 kg. Neun Tage vor der Krankenhausaufnahme durch Verletzung an einer Glasscheibe tiefgehende Lappenschnittwunden auf der Beugeseite des dritten und vierten Fingers links. Wundversorgung etwa eine halbe Stunde nach dem Unfall ohne Tetanusprophylaxe. Neun Tage nach der Verletzung zunehmender Trismus der Gesamtgesichtsmuskulatur sowie Opisthotonus.

Krankenhausaufnahme: Am 10. Tage bei deutlichem Risus sardonicus, ausgeprägtem Opisthotonus und leichtem Rigor der Armmuskulatur. Bauchdecken noch nicht befallen, Atmung unbehindert, klonische Krämpfe konnten nicht ausgelöst werden.

Behandlung: Nach Exzision der schmierig-eitrig belegten Wunden sofort je 25 000 I.E. Tetanus-Fermoserum i.v. und i.m. Sodann täglich 25 000 I.E. bis zum 11. Behandlungstage intravenös. Tierversuche an der weißen Maus mit Wundmaterial: Sämtliche infizierten Tiere starben unter den Anzeichen eines Tetanus.

Der Junge wurde gesondert in einem abgedunkelten Zimmer untergebracht. Da der Mund noch bis auf Querfingerbreite geöffnet werden konnte, wurden dreistündlich je 25 mg Atosil, 25 mg Megaphen und 0,2 g Luminal als sog. lytisches Gemisch verabfolgt, eine Stunde später zusätzlich intramuskulär Curarin-Asta: vierstündlich je 1 ccm = 3 mg (insgesamt 18 mg/die). Unter Curare verschwand der tetanische Spasmus völlig. Zur Deckung des erhöhten O_2-Bedarfes nasale Sauerstoffinsufflation. Ab 4. Behandlungstag konnten die Intervalle zwischen den einzelnen Curare-Gaben erst auf vier, dann auf fünf Stunden verlängert werden. Die Luminaleinzeldosis wurde bald auf 0,1 g reduziert. Am 26. Behandlungstag wurden Curare, am 27. Tage alle Medikamente abgesetzt.

Insgesamt erhielt der Junge 0,396 g Curarin-Asta sowie je 2,250 g Atosil und Megaphen (90 Tabletten) und 14,0 g Luminal (70 Tabletten). Als Antibiotikum wurden täglich je 1 g Achromycin, insgesamt 10,5 g verabreicht. Am 12. Behandlungstage mußte wegen leichter Durchfälle, die auf eine Störung der normalen Darmflora zurückzuführen waren, täglich 1 Teelöffel Colifer, Vitamin B-Komplex und Vitamin C gegeben werden. Außerdem wurden physiologische Kochsalzlösung und zur Serumwäsche Periston N sowie Periston verabfolgt.

Klonische Krämpfe wurden während der Behandlungsdauer nicht beobachtet. Der tonische Krampf der Skelettmuskulatur ging unter der Therapie sehr rasch völlig zurück. Der Opisthotonus war nur schwach ausgeprägt, vermehrte Speichelsekretion und Atembehinderung sowie Schlingkrampf wurden nicht gesehen. Der Trismus wurde durch die Curarin-Medikation so gut beeinflußt, daß die Nahrungsaufnahme mit Einnehmeröhrchen sowie später mit Teelöffel oder Schnabeltasse möglich war. Der Patient wurde zur Nahrungsaufnahme jeweils kurz geweckt und verfiel danach gleich wieder in Dämmerschlaf.

Bei der von uns gewählten Dosierung des Curare war es nicht zur Lähmung der Atemmuskulatur gekommen. Das Gerät zur Intubation und künstlichen Beatmung, das griffbereit stand, brauchte deshalb nicht eigesetzt werden. Durch die Kombination von Curare mit künstlicher Hypothermie konnten erhebliche Mengen an dem Muskelrelaxans eingespart werden. Die Körpertemperatur stieg während der ganzen Behandlungszeit nie über 38° rektal.

Schrifttum: Adriani, J. u. Ochsner, A.: Surgery, 22 (1947), S. 509; Ref.: Chirurg. (1948), S. 427. — Andina, F.: Schweiz. med. Wschr., 80 (1950), S. 1974. — Andreesen, R. u. Krull, F.: Mschr. Unfallheilk., 55 (1952), S. 143. — Christian u. Schlag: Chirurg, 27 (1956), S. 149. — Devens, K. u. Schostock, P.: Chirurg, 28 (1957), S. 253. — Eckmann, L. u. Bisaz, E.: Schweiz. med. Wschr., 86 (1956), S. 643. — Fackert, S.: Chirurg, 23 (1952), S. 199. — Godmann, H. E. u. Adriani, J.: Ref.: Dtsch. med. Wschr., 75 (1952), S. 341. — Hoff, H.: Wien. med. Wschr. (1949), S. 597. — Holzer, H.: Anaesthesist, 3 (1954), S. 172/174. — Horatz, K.: Zbl. Chir. (1950), S. 1465. — Hossli, G.: Weltkongreß Anaesthesiologie; Ref.: Anaesthesist (1955), S. 207. — Hossli, G.: Therapiewoche, 6 (1956), S. 271. — McIntyre, A. R.: Physiol. Rev., 27 (1947), S. 464; Ref.: Klin. Wschr. (1948), S. 701. — Killian, H.: Dtsch. med. Wschr., 76 (1951), S. 408. — Killian, H.: Thieme, Stuttgart (1954), „Die Narkosetherapie", S. 771. — Kootz, Fr.: Chirurg, 21 (1950), S. 527. — Kummer, P. u. Ott, A.: Münch. med. Wschr., 99 (1957), 16, S. 553. — Laborit-Huguenard: Pratique de l'Hibernothérapie, Masson & Cie. Paris (1954). — Lasson, H. C. u. a.: Lancet 6847 (1954), S. 1040; Ref.: Presse Med. (1954), S. 1403. — Mehl, W.: Dtsch. med. Wschr., 79 (1954), S. 553/555. — Mellin, P.: Zbl. Chir., 40 (1952), S. 1681. — Mollaret, P.: Dtsch. med. Wschr. (1956), S. 365. — Minesev, M.: Zbl. Chir., 82 (1957), S. 17. — v. Ondarza, R. u. Wichmann, G.: Zbl. Chir., 77 (1952), S. 52. — Reisner, H.: Wien. med. Wschr. (1949), S. 597. — Ruckdeschel, K. Th.: Dtsch. med. Wschr., 78 (1953), S. 366. — Sangster, E.: Ned. Tschr. Geneesk. (1948), S. 2644; Ref.: Schweiz. med. Wschr. (1948), S. 1233. — Stein, F.: Chirurg, 23 (1952), S. 199. — Torrens, S. H. u. Mitarb.: Lancet (1948), 6534, S. 807. — Woelmer, R. F.: 1. Weltkongreß Aaesthesiologie; Ref.: Anaesthes. (1955), S. 202.

Anschr. d. Verf.: Dr. med. G.-W. Giese, Lüdenscheid, Städt. Krankenhaus.

DK 616.981.551 - 085

Bemerkungen zur obigen Arbeit von G.-W. Giese

Aus der Med. Abt. des Städt. Krankenhauses Landshut (Chefarzt: Prof. Dr. med. G. *Landes*)

Zur aktuellen Therapie des Tetanus

von G. LANDES, P. KUMMER und A. OTT

Die vorstehende Arbeit von *Giese* und zahlreiche Veröffentlichungen der letzten Zeit zeigen, daß das Problem der zweckmäßigsten Behandlung des Tetanus seit der Einführung der Phenothiazine (evtl. in Kombination mit Hypothermie) und der Curarisierung bis zur künstlichen Dauerbeatmung über Wochen erneut in Fluß gekommen ist. Da aus Erfolgen oder Mißerfolgen bei einigen wenigen Krankheitsfällen kaum allgemeingültige Schlüsse gezogen werden können, glauben wir, unsere Erfahrungen, die wir bei der Behandlung von 17 Tetanuskranken in den letzten Jahren sammeln konnten, anfügen zu dürfen.

Zunächst hat uns die Erfahrung gelehrt, daß die **statistische**

Regel, wonach eine lange Inkubationszeit und eine vom Kopf ferne Verletzung einen leichten Verlauf erwarten läßt, für die Beurteilung des Einzelfalles und die Voraussage der dabei notwendig werdenden therapeutischen Maßnahmen nicht nützt. — Auch die klinische Symptomatik des Augenblicks gibt keinen Aufschluß über die Schwere des weiteren Verlaufs. Es treten oft bei leichten bis mittelschweren Tetanussymptomen ganz plötzlich schwere Krämpfe auf, die zum schnellen Exitus führen.

Ein 57j. Landwirt hatte sich elf Tage vor der stat. Einweisung mit einem Nagel an der linken Ferse verletzt. Der Patient kam noch zu Fuß ins Krankenhaus. Es bestand ein leichter Trismus, ein angedeuteter Risus sardonicus; jedoch konnte der Mund noch geöffnet werden. Die Nacken- und Rückenmuskulatur waren gespannt, ebenso etwas die Bauchmuskulatur. — Es wurde sofort eine ausgedehnte Wundrevision vorgenommen und lokal und intramuskulär Tetanusantitoxin gegeben. An diesem und den folgenden Tagen erhielt der Pat. insgesamt 575 000 IE Tetanusantitoxin. Daneben wurden Penicillin, Megaphen, Atosil und Dolantin gegeben und Periston-, Kochsalz- und Traubenzuckerinfusionen durchgeführt. Die Temperaturen bewegten sich zwischen 37,5 und 38,5. — In den nächsten Tagen traten eine leichte Verstärkung der Muskelspannung auf sowie eine Zunahme der Kieferklemme und des Opisthotonus. Krämpfe wurden nicht beobachtet. Um eine ausreichende Ernährung zu gewährleisten, wurde der Versuch gemacht, eine Magensonde durch die Nase einzuführen, was jedoch mißlang. Im Anschluß daran traten plötzlich eine Asphyxie und ein momentaner Herzstillstand auf. Der Pat. war vorher nicht tracheotomiert worden, da wir auf Grund des nur mittelschwer imponierenden Krankheitsbildes eine Curarisierung und Beatmung nicht für notwendig gehalten hatten.

Einen ähnlich akut verlaufenden Fall berichtet *Haid* aus Innsbruck (Anästhesist, 1958, S. 105).

Wir sehen deshalb heute jeden Tetanuskranken von vorneherein als „schwer" an und bereiten die entsprechenden Maßnahmen vor. Die Unterlassung der sofortigen Tracheotomie, die früher notwendige Beschränkung auf Dauerschlaf mit lytischen Gemischen und eine nur teilweise Curarisierung haben uns manchen Fehlschlag gebracht. Der Kranke wird also nach der chirurgischen Wundversorgung sofort auf die der Infektionsstation angeschlossene Beatmungsabteilung gebracht und tracheotomiert. Dort stehen eingearbeitete und besonders geschulte Schwestern und Ärzte, mehrere verbesserte Poliomaten (Draeger), ein Spiromat (Draeger) und die notwendigen Apparate für fortlaufende Gasanalysen, pH-Messung usw. bereit. Hohe Antitoxindosen, aktive Immunisierung, hohe Penicillindosen von 4—8 Mill. O.E. täglich und Infusionen von Periston-N leiten die Behandlung ein, die zunächst mit Megaphen-Atosil-Dolantin durchgeführt wird. Diese Behandlung genügt manchmal; doch gibt es kein Kriterium, das diesen günstigen Verlauf voraussehen läßt. Beim Auftreten geringster Krämpfe beginnen wir jetzt mit der Vollcurarisierung und Dauerbeatmung.

Ausführlicher wollen wir über die vier vollcurarisierten und dauerbeatmeten Patienten berichten, da mit der Notwendigkeit einer derartigen Behandlung in jedem Fall von Tetanus gerechnet werden muß.

1. 26j. Pat., der sich am 8. 11. 1956 bei einem Motorradunfall eine offene Zertrümmerungsfraktur des linken Vorfußes zuzog. Nach 15 Tagen Beginn der ersten tetanischen Anzeichen, die an Schwere zunahmen, so daß er am 14. 12. 1956 von dem auswärtigen Krankenhaus zu uns verlegt wurde. Er imponierte als mittelschwerer Tetanusfall mit Muskelkontrakturen im Bereich der Gesichts-, Nacken-, Hals- und Bauchdeckenmuskulatur. Die Temp. lagen bei der Einweisung um 38,5 Grad. Wie ließen zunächst noch einmal eine gründliche Wundrevision mit örtlichen Penicillin- und Tetanusantitoxingaben durchführen und verabreichten hohe Penicillin-, Streptomycin- und Tetanusantitoxindosen intramuskulär. Auch führten wir eine sofortige aktive Immunisierung durch. Der Patient wurde in ein ruhiges, dunkles Zimmer gelegt und je nach Bedarf Megaphen, Atosil, Dolantin, Luminal und My 301 injiziert. — Nach anfänglich günstigem Verlauf kam es nach fünf Tagen plötzlich zu einer Verschlimmerung mit Temperaturanstieg, heftigen klonisch-tonischen Krämpfen mit zunehmender Beteiligung der Atemmuskulatur. Wir ließen rasch tracheotomieren und begannen mit künstlicher Atmung am Poliomaten unter Vollcurarisierung mit Flaxedil, wobei Dosen bis zu 3200 mg täglich verbraucht wurden. In den fünf Tagen der Beatmung wurden insgesamt 12 800 mg Flaxedil benötigt. Daneben wurde das oben beschriebene lytische Gemisch und Luminal täglich 0,2 beibehalten. (Als Komplikation traten Atelektasen auf, die sich immer wieder gezielt absaugen ließen und zu einer Pneumonie im linken Unterlappen führten, die erst auf Erycingaben ansprach. Außerdem traten dabei erhebliche Kreislaufkollapszustände auf.) Besondere Schwierigkeiten entstanden bei der Beatmung auch durch den damals noch recht großen Totraum im Schlauchsystem des Poliomaten. Nach fünf Tagen konnte die Beatmung abgebrochen werden. Es traten keinerlei Krämpfe mehr auf. Der Pat. konnte frei atmen. Weiterhin hat sich der Kranke gut erholt und konnte, nachdem die Verletzung am Vorfuß endgültig chirurgisch versorgt und abgeheilt war, entlassen werden.

2. Eine 46j. Pat. hatte sich am 10. 5. 1957 einen Nagel in die linke Fußsohle getreten. Da sich eine Phlegmone am Vorfuß ausbildete, kam sie zwei Tage danach zur stationären Aufnahme. Am 16. 5. 1957 traten innerhalb von wenigen Stunden eine Kieferklemme, Trismus und Opisthotonus auf. Es wurde sofort eine Tracheotomie ausgeführt und die Patientin auf die Beatmungsabteilung verlegt. Behandelt wurde mit hohen Tetanusantitoxineinheiten, hohen Pencillindosen (8 Mill. täglich), mit einem lytischen Gemisch aus Atosil, Dolantin und Megaphen sowie wegen der aufgetretenen Tachykardie mit Serpasil. Noch in der Nacht desselben Tages und in den Morgenstunden des 17. 5. traten zunehmend Krämpfe mit Beteiligung der Atemmuskulatur auf. Kleine Flaxedildosen und My 301 schafften nur vorübergehende Erleichterung. In den Vormittagsstunden wurden Vollcurarisierung und Beatmung am Poliomaten notwendig. Es waren laufend steigende Flaxedildosen bis zu 400 000 mg täglich während der Beatmungszeit erforderlich geworden. (Als Komplikation trat am 25. 5. eine beidseitige Pneumonie auf, wobei rechts nach Absaugen wieder Vesikuläratmen zu hören war, es sich also um eine Atelektase gehandelt hat, links dagegen machte eine massive Pneumonie mit Temperaturanstieg ein Umsetzen von Penicillin auf Erycin notwendig. Von diesem Zeitpunkt an war die Beatmung mit Luft allein nicht mehr ausreichend, und es mußte mit 50%igen Sauerstoff-Luft-Gemisch beatmet werden. Im Gefolge der Pneumonie traten noch lebensbedrohliche Kollapszustände auf.) Es wurde von dieser Zeit an auch Soludecortin gegeben. Die Ernährung geschah durch eine Magensonde und die intravenöse Tropfinfusion. Als weitere Komplikation traten mehrmals phlegmonöse Thrombophlebitiden im Bereich der Venaesectio auf. — Im Gegensatz zum vorhergehenden Fall wurden lytische Gemische sparsam verwandt und nur nachts gegeben. Nachdem keinerlei tetanische Krämpfe mehr aufgetreten waren, konnte die Curarisierung aufgehoben werden. Die Beatmung jedoch mußte noch über insgesamt 22 Tage fortgeführt werden, bis das Verschwinden der letzten tetanischen Residuen an der Atemmuskulatur eine frei ausreichende Spontanatmung zuließ. Es ging das nur sehr langsam und schrittweise vonstatten. Schließlich jedoch war die Patientin frei von tetanischen Erscheinungen und machte schon kleinere Spaziergänge, als sich eine zunehmende Trachealstenose im Bereich der Tracheotomienarbe ausbildete. Die Stenose wurde so erheblich, daß eine zweite Tracheotomie mit sehr tiefem Sitz angelegt werden mußte. Nach acht Tagen kam es, wie durch die Sektion erhärtet, zu einer Arrosion der Trachealwand und der unmittelbar davorliegenden rechten Arteria carotis communis und zu einer plötzlichen tödlichen Blutung. — Histologisch fanden sich nur relativ geringe Organveränderungen, die noch mit überwiegender Wahrscheinlichkeit auf den überwundenen Tetanus zurückzuführen waren.

3. 29j. landwirtschaftl. Arbeiterin, die sich am 13. 9. 1957 durch einen Peitschenschlag (!) unterhalb des linken Auges verletzte. Am 18. 9. 1957 traten die ersten tetanischen Erscheinungen auf, und am 20. 9. 1957 erfolgte die Einweisung in ein auswärtiges Krankenhaus, von wo aus sie am 21. 9. 1957 zu uns verlegt wurde. — Da auf dem Transport mehrmals Krämpfe mit Atemnot aufgetreten waren, wurde sofort eine Tracheotomie angelegt. Die Temp. lagen um 39 Grad. Klinisch bestand eine Fazialisparese links, eine mäßige Kiefersperre, eine Steifigkeit der Halsmuskulatur. Behandlung mit Tetanusantitoxin, aktiver Immunisierung, Penicillin, Luminal und Infusionen mit Periston, Traubenzucker, Laevosan, Kochsalz, Aminovit und Tutofusin. Dabei war die Patientin zunächst ruhig. Kleinere Krampfanfälle konnten mit My 301 gut beeinflußt werden. — Im Laufe des 22. 9. 1957 traten zunehmend Krampfanfälle auf. Die Temp. stieg bis 40 Grad. Es mußte sehr häufig abgesaugt werden, da sich reichlich Sekret in den Bronchien absonderte. In der Nacht zum 23. 9. 1957 häufige schwere Krampfanfälle mit Atemnot, so daß schließlich vollcurarisiert und beatmet wurde. Bis zum Mittag jedoch stieg die Temp. bis zu 43 Grad an. Der Kreislauf verschlechterte sich laufend, und um 12.30 Uhr trat der Exitus ein.

Es dürfte sich bei diesem Bild um eine Toxineinwirkung auf die zentralen Regulationszentren gehandelt haben, die zum Versagen der Kreislauf- und Wärmeregulation geführt haben.

4. 42j. Hilfsarbeiter stürzte am 9. 11. 1957 vom Rad und zog sich eine Schürfwunde an der Nase zu. Am 12. 11. 1957 traten ein Trismus und eine leichte Kieferklemme auf. Am 14. 11. 1957 konnte der Kranke nicht mehr sprechen und suchte deshalb den Arzt auf, der sofort die Einweisung veranlaßte. Bei der stationären Aufnahme Kieferklemme, Sprachstörung, Schluckbeschwerden, Nackensteifigkeit, gering rigide Extremitäten, keine Krampfanfälle, Temp. 37 Grad. Es wurde sofort eine Wundrevision und eine Tracheotomie durchgeführt. Außerdem wurde Tetanusantitoxin gegeben, eine aktive Immunisierung begonnen und Penicillin, Megaphen, Atosil und Dolantin injiziert, daneben eine Dauertropfinfusion mit Periston, Traubenzucker, Laevosan und Kochsalz angelegt. In den nächsten Tagen Ansteigen der Temperaturen und Auftreten von Krämpfen, die auch die Atemmuskulatur betrafen. Daraufhin am 17. 11. 1957 Vollcurarisierung mit d-Tubocurarin und Beatmung am Poliomaten. Die Temperaturen und Pulsfrequenz sanken innerhalb von wenigen Stunden. Am 19. 11. 1957 bildete sich eine Atelektase links aus, die abgesaugt werden konnte. Später trat rechts eine Pneumonie auf. Am 20. weiterer Temperaturanstieg bis 42 Grad und erhebliche Tachykardie. Es wurde eine intralumbale Novocainblockade nach *Mollaret* (Münch. med. Wschr. 100 [1958] S. 761) durchgeführt, worauf die Temp. auf 40 Grad absanken und ebenso die Pulsfrequenz eine gewisse Beruhigung zeigte. Da die Temp. erneut anstieg und auch die harnpflichtigen Substanzen im Serum erheblich vermehrt erschienen, wurde ein zweitesmal intralumbal blockiert, jedoch diesmal ohne Erfolg. Die Temp. stieg auf extreme Werte von 43,5 Grad, der Kreislauf verschlechterte sich, und der Patient kam am 21. 11. 1957 in den frühen Morgenstunden ad exitum. — Das Bild erinnert insgesamt an den vorhergehenden Fall mit dem Ausfall der zentralen Regulationsmechanismen. Bei der Obduktion fand sich rechts eine Bronchopneumonie und eine leichte Milzschwellung. Histologisch zeigte die Zwerchfellmuskulatur schwerste degenerative Veränderungen mit scholligem Zerfall der Muskelfasern. Die Rectus-Muskulatur war nur minimal verändert. In der Magenschleimhaut fanden sich multiple Blutungen, in der Leber eine zentrale Verfettung und trübe Schwellung, in der Lunge ausgedehnte eitrige Bronchopneumonien mit entzündlichem Ödem und herdförmigen Atelektasen und interstitiellen Blutungen.

Zusammenfassend glauben wir aus unseren Erfahrungen folgendes schließen zu dürfen:

1. Jeder, auch der scheinbar leichteste Erkrankungsfall an Tetanus muß s o f o r t in ein Krankenhaus gebracht werden, das die Möglichkeit zur künstlichen D a u e r b e a t m u n g hat. Dazu gehören neben speziell geschulten Schwestern und Ärzten die entsprechenden Respiratoren (Poliomat, Spiromat, R.P.R. nach *Mollaret*, Engström) und ein Laboratorium für fortlaufende Gasanalysen, pH-Messung, K, Na-Bestimmung, Rest-N usw., Spirometrie u. ä.

2. J e d e r K r a n k e s o l l t r a c h e o t o m i e r t werden, um Glottiskrämpfen vorzubeugen und um erforderlichenfalls sofort mit der Vollcurarisierung beginnen zu können. Eine Äußerung der Spezialisten über die zweckmäßigste Kanüle für Dauerbeatmung, den Zeitpunkt des ersten Kanülenwechsels usw. wäre sehr erwünscht, um Stenosen vorzubeugen.

3. Die Vollcurarisierung und Dauerbeatmung sollte bereits beim Beginn leichtester Krämpfe einsetzen. Wir wagen nicht zu entscheiden, ob dafür Flaxedil oder d-Tubocurarin geeigneter ist. Nur scheinen uns die notwendigen Flaxedildosen mit der Dauer der Beatmung höher zu werden. Ebenso können wir zu der u. E. besonders wichtigen Frage nicht Stellung nehmen, ob mit dem Beginn der Vollcurarisierung die lytischen Gemische abgesetzt werden sollen. — Einerseits wird die Psyche des Kranken durch den Dauerschlaf geschont, andererseits bringt man mit diesen Gemischen eine u. U. gefährliche Störung in die vegetativen Regulationen. Eine nur teilweise Curarisierung o h n e Dauerbeatmung erscheint uns bedenklich und nur höchst selten anwendbar.

Schrifttum kann von den Verff. angefordert werden.

Anschr. d. Verff.: Prof. Dr. med. G. L a n d e s , Dr. med. P. K u m m e r u. Dr. med. A. O t t , Städt. Krankenhaus, Med. Abtl., Landshut.

DK 616.981.551 - 085

Bemerkungen zu den vorstehenden Beiträgen von G.-W. Giese und von G. Landes u. Mitarbeitern

Aus der Univ.-Klinik für Infektionskrankheiten, Hôpital Claude Bernard, Paris XIX (Vorstand: Prof. Dr. Dr. med. *P. Mollaret*)

Zur aktuellen Therapie des Tetanus

von P. MOLLARET

Es ist für mich eine sehr große Ehre, daß ich vor ihrer Veröffentlichung Einblick in die zwei sehr interessanten Beiträge von *G. W. Giese* und von *G. Landes* und *Mitarb.* nehmen durfte und daß ich zu einer kurzen Stellungnahme aufgefordert wurde.

Im voraus hoffe ich, die Grenzen der Höflichkeit nicht zu übertreten, wenn ich zuerst erkläre, daß ich nicht in allen Punkten mit den soeben genannten Autoren übereinstimme. Ich glaube, u. a., die Meinungsverschiedenheiten rühren davon her, daß nicht jeder von denselben Fällen spricht, besonders, was deren S c h w e r e g r a d betrifft.

Ich bitte Herrn *Giese* um Erlaubnis, folgendes sagen zu dürfen:

1. daß seine zwei Patienten F ä l l e v o n b e n i g n e m T e t a n u s waren. Dies beweist die Länge der Inkubationszeit, der begrenzte Charakter der Kontrakturen, Fehlen von generalisierten Spasmen, Fehlen von Schluckbeschwerden und der nicht sehr starke Trismus (hinsichtlich der möglichen Nahrungsaufnahme per os) und schließlich das Fehlen von Atembeschwerden und vegetativen Alterationen. Übrigens erhöht das Lebensalter von 23 Jahren und 14 Jahren, mit Fehlen von Vorbelastung, die Resistenzchancen. Ein letztes Argument besteht in der schwachen Dosierung des verwendeten Curare, so schwach, daß die Gesamtmenge (0,636 und 0,396 g) unterhalb der liegt, welche ich an einem einzigen Tage einem wirklich schweren Fall gebe. Man möge mir gestatten zu sagen, daß in meiner Klinik diese beiden Kranken überhaupt kein Curare bekommen hätten.

2. Daß ich persönlich n i c h t an einen wirklichen therapeutischen Effekt einer künstlichen Hypothermie durch Neuroplegika glaube. Ich habe mich schon vor langer Zeit von dem „k ü n s t l i c h e n W i n t e r s c h l a f" distanziert, obwohl ich meines Erachtens der erste war, der ihn beim Tetanus versuchte.

Dagegen bin ich viel näher den Ansichten von Herrn *Landes und seiner Mitarbeiter*, und ich bin davon überzeugt, daß einige seiner Patienten von einem Tetanus gravissimus befallen waren. Ich bitte jedoch um die Erlaubnis, mich in einigen Punkten von ihm zu trennen:

1. Die Prognose des Tetanus kann sich sicherlich plötzlich ändern, und alle Argumente zugunsten einer erfahrungsgemäßen guten Prognose können in jedem einzelnen Fall zunichte werden. Nach der Statistik lege ich den größten prognostischen Wert auf die Eintrittspforte und die Länge der Inkubationszeit.

2. Die Tracheotomie ist ein beachtlicher Fortschritt, aber ich wende sie nicht systematisch an. Vielleicht deswegen, weil die ständige Aufsicht über die Patienten durch eine Personalbesetzung gewährleistet ist, mit welcher der Chef zu jeder Zeit die Tracheotomie durchführen kann, sei es nun in dem eigenen Operationssaal der Abteilung oder auch am Krankenbett.

Außerdem möchte ich noch auf einen wesentlichen Unterschied zwischen Konzeption und Praxis bei den beiden genannten Arbeiten aufmerksam machen. Er betrifft die **Serumtherapie.** Wir bevorzugen ohne Ausnahme die Injektion von Antitoxin, wobei wir:

- niedrigere Dosen (200 000 Int. Einh. maximal),
- nur intramuskulär appliziert,
- die beabsichtigte Gesamtdosis in einer einzigen Injektion am 1. Tag geben.
- Die kombinierte Anatoxin-Therapie ist bei uns ebenfalls Routine.

Nach diesen persönlichen Bemerkungen, die man mir entschuldigen möge, will ich kurz eine aktuelle Stellungnahme aus der Sicht des neuro-respiratorischen Reanimations-Zentrums meiner Klinik geben:

Eine Studie aller Fälle der Klinik (vor Mai 1958), findet sich in der Inaugural-Dissertation meines Mitarbeiters *J. Chassigneux* (2). Sie stützt sich auf eine Statistik von 120 Fällen, von denen 52 einer maximalen Curarisierung unterzogen wurden. Inzwischen (August 1958) hat sich meine Statistik auf 136 Fälle erhöht, darunter 65 Fälle mit maximaler Curarisierung.

Ich unterscheide **vier Schweregrade** beim Tetanus, und jeder Kategorie entspricht eine Behandlungsregel. Ich betone, daß diese Einteilung nicht a priori gemacht wurde, sondern eine Statistik a posteriori ist, nach Auswertung der Schlußergebnisse. Bei jeder Kategorie werde ich den statistischen Anteil angeben (aus mnemotechnischen Gründen eine abgerundete Zahl). Auf die allgemeinen Behandlungsregeln werde ich nicht eingehen, nämlich auf

- die radikale Behandlung der Verletzung (jedoch mit einem minimalen chirurgischen Eingriff),
- Behandlung mit Antibiotika (hauptsächlich Penicillin),
- antitoxische Serumtherapie (nach den oben angegebenen Prinzipien) von der Anatoxin-Therapie abgelöst.

Jeder meiner Patienten wird in eine der folgenden Kategorien eingereiht:

1. Fälle mit geringem Schweregrad: sie sind gekennzeichnet durch das Fehlen oder höchstens angedeutete generalisierte Spasmen, durch das Fehlen der vegetativen und respiratorischen Störungen und durch die Fähigkeit, die Nahrung per os oder mit einer Nasensonde aufzunehmen.

In solchen Fällen:

- keine Tracheotomie,
- keine intravenöse Ernährung,
- kein Curare,
- aber das notwendige und ausreichende Minimum an Sedativa; 4stündlich, 2 oder 3 der folgenden Medikamente:
  - Brom und Chloral 2—4 g täglich
  - Pethidine (Dolantin) 20—30 cg täglich
  - Chlorpromazine (Megaphen) 50—100 mg täglich
  - Promethazine (Atosil) 10—15 cg täglich
  - Barbiturate: selten.

Aber ich möchte hervorheben, daß der Patient ohne Unterbrechung von einem Arzt beobachtet wird, der an seinem Bett sitzt (die Arztablösung erfolgt alle 6 Stunden), mit einer viertelstündlichen Bestimmung von Puls und Blutdruck, täglicher Röntgenkontrolle des Thorax und einer täglichen Blutuntersuchung (pH, Blutgase, Elektrolyte etz.). Wenn die geringste Verschlechterung eintritt, wird die Behandlung sofort geändert.

Von den insgesamt 136 Patienten fallen in diese erste Kategorie 20%.

2. Fälle mit mittlerem Schweregrad:

Die Verschlechterung entsteht prinzipiell durch eine Zunahme der Kontrakturen, durch allgemeine Spasmen, durch einen starken Trismus und Schluckbeschwerden; jedoch bestehen hier grundsätzlich keine Hyperthermie, keine vegetativen Beschwerden, keine Atemstörungen.

In solchen Fällen:

- sofort Tracheotomie,
- intravenöse Ernährung (manchmal wird eine Nasensonde nach einigen Tagen angelegt),
- keine Curarisierung,
- Verabreichung derselben Medikamente wie in der ersten Kategorie, jedoch in etwas erhöhter Dosierung.

Selbstverständlich ist die Beobachtung eines solchen Patienten auch streng zu handhaben.

Zum angegebenen Zeitpunkt haben 30% meiner Patienten eine solche Behandlung erhalten.

3. Casus gravissimi:

Sie stellen 50% meiner Patienten dar, und bei ihnen war außer der Tracheotomie und der intravenösen Ernährung die Anwendung einer maximalen Curarisierung und einer künstlichen Atmung notwendig. Die Curarisierung ist eine maximale, die bezüglich Tiefe und Dauer (durchschnittlich 3 Wochen) mit unseren früheren Publikationen übereinstimmt (3).

Hier soll hervorgehoben werden, daß wir in 2 großen Untersuchungsreihen natürliches Curare (d-Tubocuranin) und synthetisches Curare (hauptsächlich Flaxedil) vergleichen; augenblicklich (seit mehr als 1 Jahr) wird die laufende Reihe ausschließlich mit Flaxedil behandelt, und die tägliche Dosierung erreicht oder überschreitet 2 Gramm.

Die künstliche Atmung soll mit einem Respirator nicht nach manometrischem, sondern nach volumetrischem Prinzip (Apparat nach *Engström* oder R. P. R.). Die Kontrollen werden noch strenger, besonders wenn eine vegetative Störung droht.

Man hat auf folgende Zeichen insbesondere zu achten:

- Erhöhung des systolischen Blutdrucks,
- Pulsverlangsamung,
- Schweißausbruch (ohne begleitende Hyperkapnie).
- Kaltwerden der Extremitäten und Zyanoseneigung.

Natürlich wird man eine viel größere Bedeutung den Symptomen beimessen, die in der Regel nach den eben genannten Zeichen auftreten und einen Kreislaufkollaps ankündigen: Hypotonie, Tachykardie etc.

Es wäre hinzuzufügen, daß sich nach unserer gegenwärtigen Erfahrung eine empirische Feststellung aufdrängt: Man weiß, daß solche Zwischenfälle meist am 4.—5. Tag nach Ausbruch der Krankheit vorkommen. Das Auftreten oder Ausbleiben einer vegetativen Störung definiert die beiden letzten Kategorien:

3a) Schwerste Fälle, aber ohne wesentliche vegetative Störung: Dieser Gruppe entsprechen 25% meiner 136 Pat., deren Behandlung betrachtet wurde.

3b) Schwerste Fälle mit vegetativer Störung: Hier ist die Anwendung der radikulo-medullären Prokainisierung (durch subarachnoidale Applikation, wie wir sie in dieser Ztschr. [4] bei der Therapie von Poliomyelitis-Zwischenfällen beschrieben haben) indiziert. Ebenfalls 25% meiner Pat. gehören zu dieser Gruppe.

Ich darf auf gewisse Einzelheiten unserer Technik der nervösen Blockade noch hinweisen:

Sie wird wie eine chirurgische Operation ausgeführt unter strenger Asepsis (einschl. Op.-Handschuhe). Es handelt sich dabei nicht um eine Injektion, sondern um eine Infusion von 30—45 Min. Dauer, wobei von einer 1%igen Lösung pro Min. 1 ccm infundiert wird. (Vorhergehend und gleichzeitig wird eine i.v.-Infusion mit Nor-Adrenalin gelegt, deren Tropfgeschwindigkeit sich nach dem Blutdruck richtet, welcher fortlaufend registriert wird.) Eine Dosis von 0,25 g Streptomycin ist stets der Infusionslösung beigegeben.

Abschließend unsere Letalitätszahlen (welche mit dem Auftreten der schweren vegetativen Störung zusammenhängen) und ein prognostischer Ausblick auf den Wert der Prokainblockade:

Im Mai 1958 betrug die Gesamtzahl der Kategorie 3b 28 Fälle, in zwei Klassen unterteilbar.

Vor der Ära der Prokainisierung 18 Fälle, davon 14 Todesopfer und 4 Überlebende. Man muß betonen, daß die vegetative Störung bei den 4 Überlebenden nicht bis zum vollständigen Kollaps geführt hatte. Immerhin ergab sich also eine Mortalität von ca. 80%.

Nach einer (oder zwei) Prokainisierung(en) 10 Fälle, davon 5 gestorbene Pat. und 5 überlebende; also Absinken der Mortalität auf 50%.

Seit Mai 1958 haben die wenigen neuen Fälle dieser Kategorie eine beachtliche Erfolgsstatistik. Natürlich handelt es sich nur um einen Zeitraum von einem Vierteljahr, und wir wollen ein vorschnelles Urteil unterlassen. Vielleicht liegt hier dennoch ein wirklicher Fortschritt, der evtl. zwei Gründe hat: Die Injektion wird durch eine Infusion ersetzt, und Prokain wird frühzeitiger angewandt.

Ich schließe hiermit meine Ausführungen, um die mich meine deutschen Kollegen in Ihrer ehrenvollen Anfrage gebeten hatten. Unsere Forschungsarbeit ist sicher noch lange nicht abgeschlossen in der Therapie einer Krankheit, die nach wie vor ernst ist. Daß Deutsche und Franzosen hier zusammenarbeiten, ist für mich eine geistige Befriedigung und eine Herzensangelegenheit.

Schrifttum: 1. Mollaret, P., Bastin, R., Pocidalo, J. J. et Besançon, Fr.: Premier essai d'hibernation dans le tétanos gravissime — Premier échec — Bull et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris, 68 (1952), Nr. 9 und 10, S. 381—386. — 2. Chassigneux, J.: Contribution à l'étude des circonstances étiologiques et au traitement du tétanos. A propos de 120 cas, dont 52 traités par curarisation maxima et respiration artificielle endotrachéale — Thèse Méd. Paris 1958; 1 vol., S. 183. — 3. Mollaret, P., Bastin, R., Damoiseau, B., Goulon, M., Pocidalo, J. J. et Rapin, M.: Le traitement héroïque du tétanos gravissime, etc. — Presse Méd., 63 (1955), Nr. 69. S. 1413 bis 1416. — Mollaret, P.: Zur heroischen Therapie schwerster Tetanusfälle, etc. — Dtsch. med. Wschr., 81 (1956), Nr. 11, S. 365—370. — Mollaret, P.: Le traitement curatif actuel du tétanos déclaré à la Clinique de l'Hôpital Claude-Bernard. Marseille Méd., 93 (1956), Nr. 5, S. 1—4. — 4. Mollaret, P.: Neueste Fortschritte in der Pathologie und Therapie der Poliomyelitis. Münch. med. Wschr., 100 (1958), Nr. 19, S. 761—765.

Anschr. d. Verf.: Prof. Dr. Dr. med. P. Mollaret; 12, rue du Parc Monsouris; Paris XIV.

DK 616.981.551 - 085

Aus dem Versorgungsamt Düsseldorf (Leitender Arzt: Ober-Reg.-Med.-Rat Dr. med. X. *Müller*)

Spätfolgen und Nachkrankheiten der wichtigsten in Krieg und Gefangenschaft aufgetretenen Infektionen

von OTTO FISCHER

Zusammenfassung: Infektionskrankheiten spielten die Hauptrolle unter denjenigen inneren Erkrankungen, welche Kriegsdienstbeschädigungen hinterlassen können. Besonders ausführliche Erörterung finden die Folgezustände von epidemischen Darmkrankheiten und Rickettsiosen, aber auch Begutachtungsfragen von selteneren Infektionen und Parasitosen werden kritisch betrachtet (ebenso wie z. B. die in ihrem Verlauf und in ihren Auswirkungen oft falsch beurteilte Malaria).

Summary: Among those diseases incurred during war-time military service, contagious diseases left the most damages. Sequelae of epidemic diseases of the intestine and ricketsioses are discussed in detail, also problems of expert opinions on rare infectious diseases and parasitoses are critically evaluated. Malaria, which is often misjudged in regard to its clinical course and sequelae, is also included.

Résumé: Les maladies infectieuses ont joué le rôle principal parmi les maladies internes qui résultent des blessures de guerre. Les séquelles de maladies intestinales épidémiques et les Rickettsioses font objet d'une étude particulièrement approfondie. De même aussi les questions d'expertise médicale d'infections plus rares et de parasitoses sont examinées d'un point de vue critique (ainsi que, par ex., le paludisme qui est souvent jugé faussement dans son évolution et dans ses séquelles).

In den beiden letzten Kriegen waren Verwundungen und Verletzungen der verschiedensten Art nach Zahl und Folgen weit häufiger und wichtiger, als Schädigungen durch innere Krankheiten. Unter den letzteren spielten aber die Infektionen, denen gerade auch die Gefangenen, vorzüglich in der ersten Zeit der Internierung besonders ausgesetzt waren, bei weitem die Hauptrolle. Sie hinterließen nicht selten Folgeerscheinungen, die vielfach so bezeichnend sind, daß aus ihnen oft nachträglich noch auf das Überstehen einer ganz bestimmten Krankheit mit großer Sicherheit geschlossen werden kann. Ich nenne hier als Beispiel nur die Hodenentzündung beim Maltafieber oder die Iritis beim Rekurrens. Die Darstellung dieser Folgen, die für den Gesundheitszustand und damit für die spätere Leistungsfähigkeit der betroffenen Kriegsteilnehmer von entscheidender Wichtigkeit sind, soll der Inhalt meiner Ausführungen sein. Dabei sehe ich es als meine Aufgabe an, eine wissenschaftlich begründete Schilderung zu geben, die unter Verwertung des einschlägigen Schrifttums nicht allein auf meinen in den letzten Jahren im Versorgungsamt Düsseldorf gemachten Beobachtungen, son-

dern auch auf meinen früheren Erfahrungen im Kriege selbst, im Hamburger Tropeninstitut, im Tropengenesungsheim Tübingen und in der Tropenabteilung des Hygieneinstituts in Wien mit ihrer reichen Gutachtertätigkeit an Beschädigten des 1. Weltkrieges beruht. Es ist daher selbstverständlich, daß ich hier **nicht** die Auffassung der Versorgungsbehörde vertrete, sondern meine persönliche Meinung zum Ausdruck bringe.

Begonnen sei mit der **Bakterienruhr**, der wichtigsten und durch ihr Massenauftreten gefährlichsten Kriegsseuche, die vor allem unter den Kriegsgefangenen, und zwar auch im Westen, etwa in den Lagern am Rhein, eine überragende Rolle spielte. Hier entging wohl kaum einer der Ansteckung, die dann vielfach die ersten schweren Erscheinungen der Hungerdystrophie unmittelbar nach sich zog.

Weitaus die meisten akuten Infektionen heilten aber mehr oder minder rasch aus, auch bei Dystrophikern, so daß durchweg schon sehr bald nach der Erkrankung keine Darmstörungen mehr bestanden. Nur bei einem kleinen Teil der Fälle entwickelte sich das etwas unbestimmte und wechselvolle Bild einer chronischen Ruhr, das im ersten Weltkrieg bei 10%, im zweiten bei etwa 2½% der Kranken auftrat *(Holler)*. Es äußert sich in dyspeptischen Erscheinungen, bald im Sinne von Gärungen, bald von Fäulnis mit Blähungen und Durchfällen, oft mit Beimengung von Schleim, seltener auch etwas Blut, die mit Verstopfung atonischer und spastischer Art abwechseln.

Klinisch findet sich ein Mangel oder gar ein Fehlen der freien Salzsäure im Magensaft, eine im Rö.-Bild durch Schwellung und Schummerung der vergröberten Schleimhaut erkennbare Gastritis und Duodenitis, eine Beschleunigung der Dünndarmpassage und eine Verdickung der Dickdarmschleimhaut mit vermehrter oder auch fehlender Haustrierung und mehr oder minder ausgesprochener und ausgedehnter Geschwürsbildung. In ihrem Gefolge kommt es dann zur Vernarbung, die bei ausgedehnten Veränderungen zu einer Starrheit des ganzen Kolons oder doch erheblicher Teile desselben mit beträchtlicher Funktionsbehinderung führt.

Bei der Darmspiegelung sieht man eine geschwollene, samtartige, leicht blutende Schleimhaut mit meist flächenhaften Geschwüren und Erosionen, später Narbenbildung in dem weit offenen, starren Darmrohr. — Dabei können im rektoskopisch entnommenen, oft vermehrten Darmschleim manchmal noch viele Jahre (bis zu 13) nach Überstehen der akuten Erkrankung Ruhrbakterien kulturell nachgewiesen werden. — So wurden bei den vom Versorgungsamt Düsseldorf betreuten Spätheimkehrern mehrfach durch die von den Gesundheitsämtern vorgenommenen Stuhluntersuchungen Flexnerbazillen gefunden.

Der Salzsäuremangel des Magensaftes erleichtert die Ansiedlung von Keimen verschiedener Art, wie Bacterium coli, Enterokokken, Streptokokken im Zwölffingerdarm und bahnt damit den Weg für die Entstehung von Gallenwegserkrankungen (Cholezystopathie mit negativer Cholezystographie und fehlendem oder ungenügendem Gallenreflex bei der Duodenalsondierung), die schließlich durch Vereiterung der Gallenblase evtl. unter nachfolgender Abszeßbildung in der Leber zum Tode führen können.

Alle eben beschriebenen Veränderungen bessern sich aber, wie die praktische Erfahrung immer wieder lehrt, besonders unter geeigneter Behandlung durchweg im Laufe der Zeit zusehends. Das gilt vor allem auch für die so sehr gefürchtete Colitis ulcerosa, die ich in nicht wenigen aktenmäßig gesicherten Fällen bei späteren Nachuntersuchungen nicht mehr nachweisen konnte. Dabei hatte sich selbst bei ausgedehnter Narbenbildung die Funktion des Darmes oft in erstaunlicher Weise wieder hergestellt. Doch sah ich andererseits gelegentlich auch eine ausgedehnte Geschwürsbildung erst nach jahrelangem Bestehen geringer Darmstörungen auftreten.

Für die Beurteilung des einzelnen Falles ist neben dem Darmbefund der Allgemeinzustand, das Körpergewicht und die Blutzusammensetzung maßgebend, indem vorzüglich das Verschwinden der Abmagerung die ausreichende Leistungsfähigkeit des Verdauungsapparates anzeigt.

Weiter haben aber zahlreiche Beobachtungen im letzten Kriege gezeigt, daß auch ein Geschwür des Magens und Zwölffingerdarms sich nicht selten in unmittelbarem Anschluß an eine Bakterienruhr entwickelt. Als Brückensymptom ist dabei eine Übersäuerung des Magensaftes, die im Gegensatz zu der meist festzustellenden und oben bereits erwähnten Sub- und Anazidität bei etwa 10—20% der Dysenteriekranken nachweisbar ist, anzusehen. Die restlose Abheilung des Geschwürs mit dem gleichzeitigen Abklingen der Ruhrerscheinungen stellt die normalen Verhältnisse aus der Zeit vor der Infektion wieder her, während Komplikationen, wie Narbenbildung mit Verformung und Verziehung, Entleerungsverzögerungen usf., Dauerschäden bilden, die ihrerseits wieder alle möglichen Veränderungen nach sich zu ziehen vermögen.

Als letzte Spätfolge einer oft viele Jahre zurückliegenden, aber in ihren Nacherscheinungen nie zur völligen Abheilung gelangten Ruhr ist endlich noch der Leberparenchymschaden und die aus ihm sich entwickelnde Leberzirrhose zu nennen.

Recht selten sind Darmverengungen (Strikturen), die ich in hochgradiger, eine Operation erfordernder Form selbst nur einmal sah. — Demgegenüber finden sich mehr oder minder ausgedehnte Verklebungen oder Verwachsungen der Därme untereinander, wie mit ihrer Umgebung, die im Röntgenbild meist deutlich nachweisbar sind und manchmal sehr heftige Beschwerden und Störungen hervorrufen, gelegentlich auch nach unkomplizierten Ruhrerkrankungen ohne Durchbruch eines Geschwürs.

Dagegen gehört die Karzinombildung, wie mir auch persönlich von pathologisch-anatomischer Seite bestätigt wurde *(Dietrich, Randerath)* zu den Ausnahmen.

Ich kann hier aus meiner eigenen Beobachtung nur drei Fälle anführen, bei denen die bestehende chronische Kolitis als krebsauslösender Reizzustand aufgefaßt werden mußte:

1. Karzinom des Transversums bei einer Patientin aus China nach jahrelanger Dickdarmentzündung als Folge von Bakterien- und Amöbenruhr.

2. Krebsige Degeneration eines Rektalpolypen, der sich bei einer ulzerösen Kolitis unmittelbar oberhalb des Afters entwickelt hatte.

3. Bildung eines blumenkohlartigen Tumors von bösartiger Beschaffenheit im unteren Mastdarm auf Grund der als Folge einer 1945 in französischer Gefangenschaft durchgemachten Ruhr entstandenen Kolitis.

Der Ruhrrheumatismus in seinen verschiedenen Formen (Gelenke, Muskeln, Sehnen, Periost), der eine nicht so sehr seltene (bis 10%) und recht lästige Komplikation der akuten Infektion darstellt, klingt ohne Folgen ab. Er macht insbesondere keine Herzveränderungen (Klappenfehler). — Auch die Reitersche Trias (Arthritis, Konjunktivitis, Urethritis), bei der uns im Tropenlazarett München einmal der Nachweis der Ruhrerreger im Blut gelang, heilt völlig aus. Dagegen habe ich nach schweren Ruhrerkrankungen Herzmuskelschädigungen gesehen, die über viele Jahre bestehen bleiben. Hierbei dürfte es sich wohl vorwiegend um Infektionen mit dem toxinbildenden Schiga-Kruse-Bazillus (Shigella dysenteriae) gehandelt haben.

Bei allen Formen der Erreger fand ich endlich Nervenentzündungen, die vorzüglich am Ischiadikus beschrieben werden, manchmal aber auch in Gestalt ausgedehnter Polyneuritiden vorkommen. Sie haben stets eine gute Prognose. Sie gehen vielfach mit einem pathologischen Liquorbefund (Barré-Guillainsches Syndrom, d. h. leichte Eiweißvermehrung ohne wesentlich erhöhte Zellzahlen bei Zacke in den ersten Verdünnungen der Mastixkurve) als Zeichen einer Radikulitis einher. Doch konnte ich dieses Syndrom im Mün-

chener Tropenlazarett vielfach auch ohne alle bemerkbaren Beschwerden oder Störungen im Bereich eines Nerven feststellen.

Demgegenüber hat die **Amöbenruhr** eine weitaus geringere Bedeutung. Infektionen mit *Entamoeba histolytica* sind allerdings mancherorts nicht selten vorgekommen, vor allem beim Afrikakorps, wie in den Gefangenenlagern in Ägypten, Algier, Tunis und Marokko, ferner auf dem Balkan, in Süditalien und in den asiatischen Teilen Rußlands. Dabei fanden sich aber im Stuhl durchweg nur *Minutaformen* und *Zysten*, die als *apathogen* und daher harmlos anzusehen sind. Verhältnismäßig klein ist dagegen die Zahl derjenigen, bei denen meist auf Grund anderer Darmerkrankungen, unter welchen die Bakterienruhr ohne Zweifel die Hauptrolle spielt, die ins Gewebe eindringenden *Magnaformen* entstanden und eine echte, mit Bildung isolierter, tiefgreifender Geschwüre einhergehende Amöbenruhr hervorriefen. Diese ist einer Behandlung durch ein die Amöben abtötendes Mittel, unter denen *Yatren*, vor allem in seiner Kombination mit Resochin als Resotren und *Enterovioform* in erster Linie zu nennen sind, sehr gut zugänglich, wobei zugleich mit dem Verschwinden der Erreger auch die anatomischen Veränderungen rasch und endgültig abheilen. So habe ich bei meiner gutachtlichen Tätigkeit in Düsseldorf noch nie eine manifeste Amöbenruhr bei einem Kriegsteilnehmer gesehen, während Dauerformen im Stuhl gelegentlich nachgewiesen wurden. Ich bin daher der Ansicht, daß die nach sicheren Amöbendysenterien beobachteten Folgeerscheinungen nicht Ausdruck der längst abgeheilten Protozoeninfektion, sondern der ihr vorausgehenden oder sie begleitenden Bakterienruhr sind. Ich denke hier vorzüglich an die oben bereits geschilderten Bilder einer chronischen Gastroenterokolitis und an Erkankungen der Gallenwege.

Besonders erwähnenswert sind noch Veränderungen im Bereich des Zoekums, die sich im Röntgenbild oft gut nachweisen lassen und durch die unscharfe Begrenzung des erweiterten, wenig haustrierten und mit schwer darstellbarer Schleimhaut ausgestatteten Darmteils ausgezeichnet sind. Klinisch besteht das Bild einer chronischen Appendizitis, die aber nach Entfernung des Wurmfortsatzes nicht schwindet, sondern erst auf die Einleitung einer spezifischen Behandlung mit den obengenannten Mitteln anspricht.

Hervorzuheben ist in diesem Zusammenhang noch die wichtigste *Komplikation* der Amöbenruhr, der **Amöben-Leberabszeß** oder richtiger gesagt die **Amöben-Lebernekrose**, da die Einschmelzungshöhle nicht *Eiter*zellen, sondern nur Gewebstrümmer enthält. Sie tritt manchmal erst viele Jahre nach Erwerbung der Infektion ganz plötzlich auf und führt klinisch zu einem *septischen Krankheitsbild* mit schwankenden, vielfach von täglichen Frösten begleiteten Temperaturen, meist ohne besonderen örtlichen Befund, dagegen durchweg mit oft erheblicher Leukozytose und Linksverschiebung im Blutbild bei stets stark erhöhter Senkung. Die Verabreichung von *Emetin* intravenös oder neuerdings von *Resochin* per os läßt die bedrohlichen Symptome rasch verschwinden. Man wird daher bei unklaren fieberhaften Erkrankungen von Kriegsteilnehmern, die sich in amöbenverseuchter Gegend aufgehalten haben, an diese Möglichkeit denken müssen, auch wenn, wie vielfach beobachtet wird, nie eine ausgesprochene Ruhr bestanden hat, und gut daran tun, einen solchen Patienten einem Tropenarzt vorzustellen. — Entsprechende Veränderungen kommen auch an anderen Organen vor, teils als Metastasen einer solchen Lebernekrose, teils direkt vom Darm ausgehend. Sie sind nicht so ganz selten in der *Lunge* und im *Gehirn*, finden sich aber ausnahmsweise auch in Milz, Niere und Genitalien.

Von den *Darmflagellaten* ist in diesem Zusammenhang vor allem ein Wort über die **Lamblien** zu sagen. Eine nachweislich oder auch nur mit Wahrscheinlichkeit im Kriege oder in der Gefangenschaft erworbene Infektion stellt selbstverständlich ein Versorgungsleiden dar. Doch ist stets zu bedenken, daß der Erreger auch in Deutschland nicht selten ist (bei 10—11% der Bevölkerung — bei Kindern bis zu fast 50%). Ihre Pathogenität ist sehr umstritten. Die Lamblien sind sicher in vielen Fällen, in denen sie zufällig bei einer Stuhluntersuchung oder Duodenalsondierung entdeckt werden, völlig harmlos. Andererseits werden Verdauungsstörungen, die aus irgendeinem Grunde, etwa durch eine Infektion anderer Art (Ruhr) entstanden sind, ihre Ansiedlung fördern und ihre Vermehrung begünstigen, wodurch umgekehrt wieder die Darmerscheinungen unterhalten oder auch gesteigert werden. So kommt es zu Ansiedlungen von Bakterien im Dünndarm, der ja auch der Sitz der Lamblien ist, mit Katarrhen der Schleimhaut und Beteiligung der Gallenwege, ohne daß aber die Lamblien selbst im allgemeinen in diese eindringen und dort seßhaft werden. Man wird in solchen Fällen eine *indirekte Bedeutung* der vorhandenen Flagellaten für die bestehenden krankhaften Veränderungen nicht abstreiten können. Unter diesen Umständen ist ihre *Beseitigung* stets eine unbedingte Notwendigkeit, was durch Verabreichung von *Atebrin*, sicherer noch von *Acranil* unschwer gelingt. Ich warne aber dringend vor einer Überschätzung der klinischen Bedeutung der Lambliasis, die vielmehr nur *indirekt* als Wegbereiter anderer Infektionen eine pathogene Rolle spielt.

Lassen Sie mich anschließend auf die **typhösen Erkrankungen** eingehen. Sie sind im letzten Kriege zahlenmäßig erheblich seltener gewesen als 1914—1918, ein Erfolg der mit großer Folgerichtigkeit auch unter den Gefangenen durchgeführten *Impfungen*. Ich selbst habe bis jetzt über 100 Patienten begutachtet, die eine typhöse Erkrankung durchgemacht zu haben angaben. Bei etwa 80% war die Erkrankung restlos ausgeheilt.

Von den festzustellenden Folgeerscheinungen erscheint mir das Problem der *Dauerausscheider*, deren Zahl bis zu 13% bei einzelnen Epidemien betragen kann, davon 80% Frauen, praktisch besonders wichtig, weil der Betroffene selbst in seiner Berufsfähigkeit erheblich eingeschränkt wird und zugleich seine Umgebung durch die Möglichkeit der Übertragung gefährdet. Ich habe selbst in Düsseldorf bis jetzt nicht weniger als acht derartige Bazillenträger gesehen, von denen zwei erst entdeckt wurden, nachdem sie mehrere Familienmitglieder angesteckt hatten. Dabei fand sich sechsmal als Ausdruck des Bestehens einer *Gallenwegserkrankung* eine negative Cholezystographie, während bei den beiden übrigen Patienten eine Röntgenuntersuchung aus äußeren Gründen nicht gemacht worden war. Therapeutische Versuche erwiesen sich als erfolglos. Das gilt auch für die Anwendung von Sulfonamiden und antibiotischen Mitteln, einschließlich des bei der Behandlung der akuten Infektion so wirksamen *Chloromycetins*. Die Exstirpation der Gallenblase blieb bei einem meiner Patienten ohne Wirkung, wohl weil, wie meist, nicht nur eine Infektion der Gallenblase, sondern auch der Gallengänge bestand. In einem anderen Falle wurden die Stuhlkulturen nach etwa fünf Jahren ohne besondere Maßnahmen negativ. — Im Anschluß an eine solche Cholezystitis und Cholangitis typhosa kann es dann zur *Abszeßbildung* in der Leber kommen. Ich habe aber auch manchmal *Vergrößerungen* und *Funktionsstörungen* des Organs gesehen, für die keine andere Ursache als ein überstandener Typhus, der wahrscheinlich mit einer Infektion der Gallenwege einherging, nachzuweisen war.

Perforationen von Typhusgeschwüren des Dünndarms führen nach gelungener Operation zu Verwachsungen mit Behinderung der Verdauungstätigkeit und Schmerzen. — *Thrombosen* stellen eine nicht seltene Komplikation des Typhus dar und verursachen Kreislaufstörungen, wobei es an den Beinen zur einseitigen Bildung von Krampfadern kommen kann. — Einmal mußte ein Typhus als Ursache einer *Endangiitis* angesehen werden, zumal die während des Bestehens der Infektion aufgetretenen Gefäßveränderungen mit deren Abklingen kein weiteres Fortschreiten zeigten. — *Herzschädigungen*, die durch Abweichungen im EKG erkenn-

bar waren, konnte ich verschiedentlich beobachten. Sie sind allerdings nur dann mit einer typhösen Infektion in Zusammenhang zu bringen, wenn ihre Entstehung während einer solchen nachgewiesen oder doch wahrscheinlich gemacht werden kann. — *Sarre* berichtete kürzlich über eine chronisch schleichende Nephritis, die mit Restalbuminurie ohne Sedimentbefund ausheilte. — Von Veränderungen des Nervensystems erwähne ich aus eigener Erfahrung eine Neuritis am linken Bein, eine einseitige Optikusatrophie und eine Arachnitis. — Endlich sei noch auf die Erkrankungen des Skelettsystems hingewiesen, bei denen durch Bakterienembolien Entzündungen und Nekrosen an Knochen und Knorpel zustande kommen. Ich sah solche mit Fistelbildung einhergehende Prozesse, bei denen aus dem Eiter Typhusbazillen gezüchtet werden konnten, bis jetzt viermal an den Rippen, weiter am Becken und an der Wirbelsäule. Dabei war die letztere Erkrankung mit Blockbildung und beträchtlicher Deformierung ausgeheilt und machte erhebliche Beschwerden.

Auf die übrigen, auch in Deutschland häufig vorkommenden Infektionskrankheiten möchte ich hier mit Absicht nicht genauer eingehen. Denn ich könnte doch nur über Dinge berichten, die Ihnen allen aus eigener Erfahrung wohl bekannt sind. Ich will nur kurz darauf hinweisen, daß die **Masern**, die bei jüngeren Kriegsteilnehmern nicht so ganz selten vorkamen, vielfach Schrittmacher einer Tuberkulose sind. — Die epidemische **Hirnhautentzündung** (Meningokokkenmeningitis) hat im Laufe des Krieges durch die Einführung der Sulfonamide in die Therapie ihr Bild von Grund aus geändert, indem vor allem auch ihre Komplikationen und damit ihre Dauerfolgen mehr und mehr verschwanden. — Von Nachkrankheiten des **Mumps** (Parotitis epidemica) sind Entzündungen von Gehirn und Rückenmark (Enzephalomyelitis) zu nennen, die in ihren Folgen zu dauernden schwerwiegenden Erscheinungen der verschiedensten Art (Seh-, Hör-, Gleichgewichts- und Bewegungsstörungen) führen können, weiter die vor allem bei Erwachsenen nicht seltene Orchitis. —

Es mag an dieser Stelle noch auf die zahlreichen **Virusenzephalitiden** und **-meningitiden** hingewiesen werden, wie sie in der ganzen Welt vorkommen und in der letzten Zeit in zunehmender Weise ätiologisch geklärt und durch den Nachweis der Erreger oder durch geeignete Immunitäts-, vor allem Komplementbindungsreaktionen vielfach auch nachträglich noch diagnostiziert werden können. Hierher gehört u. a. das sog. russische Kopfschmerzfieber.

Nur nebenbei will ich erwähnen, daß ich vor einiger Zeit aus dieser Reihe einen Fall von Encephalitis japonica B gesehen habe. Der jetzt 18jährige Junge, der während des Krieges von Niederländisch-Indien nach Japan gebracht worden war, erkrankte dort mit vier Jahren an einer mit langer Bewußtlosigkeit einhergehenden hochfieberhaften Gehirnentzündung, nach der sich nicht ganz ein Jahr später langsam sich häufende epileptische Anfälle mit zerebralen Erscheinungen und einem zunehmenden Rückgang der geistigen Fähigkeiten einstellten.

Septische Infektionen sind naturgemäß im Kriege häufig vorgekommen. Ihre wichtigste Ursache waren Verwundungen und Verletzungen mit anschließenden Eiterungen, vor allem bei Beteiligung der Knochen (Osteomyelitis). Aber auch andere Herde, wie etwa Entzündungen der Mandeln, des Mittelohres, der Blase, der Gallenwege und der Pfortader stellten die Quelle der Erreger dar. Die Anwendung der Sulfonamide und bei den alliierten Truppen der antibiotischen Mittel, vor allem des damals eben entdeckten Penicillins, besserten die Heilungsaussichten auch schwerer Prozesse erheblich, ohne allerdings operative Maßnahmen überflüssig zu machen.

Als ihre wichtigste Komplikation ist die Endokarditis in ihren verschiedenen Formen, als deren Folge ein Herzklappenfehler entsteht, zu nennen. Unter ihnen spielt die Endocarditis lenta eine ganz hervorragende Rolle, und zwar sowohl wegen ihrer Schwere und ihrer ungünstigen Prognose wie wegen ihrer nach den beiden letzten Kriegen auffallend vermehrten Häufigkeit, die nach 1945 allerdings nur in Deutschland festgestellt wurde, was auf die Unterernährung und den dadurch bedingten schlechten Allgemeinzustand der Bevölkerung zurückgeführt wird. Sie stellt ein wohl umschriebenes Krankheitsbild dar, das neben dem Herzbefund durch eine Schwellung der Milz, eine Schädigung der häufig vergrößerten Leber, eine Nierenentzündung und eine oft erhebliche Blutarmut ausgezeichnet ist und mit Embolien in die verschiedensten Organe einhergeht. Es wird keineswegs nur durch die von *Schottmüller* beschriebenen vergrünenden Streptokokken, sondern auch durch andere Keime, wie Koli- und Influenzabazillen, Meningo- und Enterokokken, Brucellen usf. verursacht. Ihren Ausgang nimmt sie vielfach von einem früher einmal durchgemachten Gelenkrheumatismus und der durch ihn hervorgerufenen Endocarditis verrucosa, auf der sich die an irgendeiner Stelle in den Körper eingedrungenen Keime ansiedeln und das bedrohliche Krankheitsbild auslösen. Hier sind die Mandeln, die Nebenhöhlen, die Zähne, die Gallenwege, die Harn- und Geschlechtsorgane zu nennen, weiter Zellgewebsentzündungen, Phlegmonen, Furunkulosen, aber auch Eiterungen nach Kriegsverletzungen, etwa an Stecksplittern (26,7% der Fälle nach *Germer*), wobei die durch äußere Verhältnisse, wie Hunger, Strapazen, andere Infekte usf. verursachte Herabsetzung der körperlichen Widerstandskraft für ihr Haften an den Herzklappen von entscheidender Bedeutung ist. Wesentlich ist weiter, daß die Entstehung der für das Auftreten der Endocarditis lenta entscheidenden Herdbildung oft schon sehr lange Zeit zurückliegen kann. Eine frühzeitige Klärung der Diagnose ist aber heute besonders wichtig, weil durch Verabreichung antibiotischer Mittel die Prognose um so günstiger wird, je eher diese zur Anwendung kommen.

Als eine weitere Folge septischer Infektionen sind Entzündungen der Nieren zu nennen, die nicht selten, z. T. unter Zurückbleiben gewisser Resterscheinungen ausheilen, aber auch durch Schrumpfung des Organs zum Tode führen können.

Fleckfiebererkrankungen kamen seit dem ersten russischen Winter 1941/42 an allen Teilen der Ostfront in wechselnder Häufigkeit vor und sind in den späteren Jahren mit den aus der Sowjet-Union zurückflutenden Einheiten immer weiter westwärts, nach Rumänien, Serbien, Kroatien, Ungarn und der Slowakei, verschleppt worden.

Dabei handelte es sich fast ausschließlich um das klassische Läusefleckfieber (Erreger: Rickettsia Prowazeki), während die murine Form (Rattenfleckfieber, R. mooseri) und das Zekkenfleckfieber (fièvre boutonneuse, R. conori) nur in vereinzelten Fällen im Mittelmeergebiet zur Beobachtung gelangten. Ich selbst sah einen Fall der ersteren Art Sommer 1941 in Südbulgarien und begutachtete vor einiger Zeit einen Patienten, der die letztgenannte Infektion in Südfrankreich erworben hatte.

Die durchschnittliche Sterblichkeit betrug an der Ostfront nach den im Kriege gemachten Angaben der Heeres-Sanitätsinspektion unter 10%, war also wesentlich geringer als im ersten Weltkriege. Das dürfte z. T. der im Laufe der Zeit in immer größerem Maßstab durchgeführten Schutzimpfung zuzuschreiben sein, die vor allem eine erhebliche Herabminderung der Todesfälle bei den am meisten gefährdeten höheren Altersstufen bewirkte, zum anderen aber auf die Tatsache zurückgehen, daß die Kranken nach Möglichkeit bis zu ihrer Wiederherstellung auf dem Hauptverbandsplatz blieben, daß also der so sehr schädigende Transport im akuten Zustand vermieden oder doch tunlichst kurz gehalten wurde. Unter den ungünstigen Verhältnissen des Großkampfs fand sich jedoch eine erhebliche Zunahme der Letalität bis auf 50 und 60%, die vorzüglich Komplikationen, wie Unterernährung, Kälteeinwirkungen, Lungenentzündungen und Thrombosen zur Last zu legen war. Daß dies in noch erhöhtem Maße für Kriegsgefangene galt, brauche ich nicht hervorzuheben.

Beachtenswert erscheint mir in diesem Zusammenhang jedenfalls, wie wenige von den in den letzten Jahren von mir untersuchten Spät- und Spätestheimkehrern in ihrer Vorgeschichte ein während der Gefangenschaft durchgemachtes Fleckfieber angaben, meiner Ansicht nach, weil diejenigen, die an einer solchen Infektion erkrankten, dieser zumeist erlegen sind.

Unter den bleibenden Folgen des Fleckfiebers spielen die Schädigungen des Nervensystems, die teils auf die durchgemachte Enzephalitis zurückgehen, teil Ausdruck einer Neuritis sind, ferner die Störungen der Kreislauforgane (Herz und Gefäße) die Hauptrolle.

Postenzephalitische Dauerschäden sah ich (zusammen mit Herrn Ober-Regierungsmedizinalrat *Stützner*, dem Fachneurologen unseres Amtes) im ganzen doch recht selten. Das hat seinen Grund wohl darin, daß Patienten mit sehr schweren Gehirnprozessen, die ja die Voraussetzung für das Auftreten solcher irreparabler Veränderungen sind, die akute Erkrankung durchweg nicht überleben. Deshalb sind sie wohl nach dem ersten Weltkriege noch weniger zur Beobachtung gelangt. Es handelt sich dabei z. T. um Zeichen einer Hirnleistungsschwäche mit Gedächtnis- und Merkfähigkeitsstörungen, gelegentlich auch geringen Reflexabweichungen wie um Symptome einer vasovegetativen Dysregulation, die sich in einer Übererregbarkeit und Schwankungsbereitschaft des unwillkürlichen Nervensystems aussprechen und auf zentrale Herde zurückgeführt werden müssen. — Hierher gehört auch ein Fall von Diabetes mellitus bei einem vorher gesunden Manne, bei dem die in der Folge nicht wieder zurückgehende Störung des Kohlehydratstoffwechsels nachweislich unmittelbar im Anschluß an eine Fleckfieberenzephalitis bei anfangs zuckerfreiem Harn aufgetreten war. — Das gleiche gilt für die von *Robbers* im Kriege beschriebenen Blutdruckerhöhungen, die ich selbst als Dauerzustand bisher nicht mit Sicherheit nachweisen konnte. Einen Bluthochdruck beobachtete ich nach überstandenem Fleckfieber bisher nur einmal, doch hatte dieser seine Ursache in einer während der Infektion aufgetretenen Nierenentzündung, der der Kranke 1951 erlag.

Es ist aber ausdrücklich hervorzuheben — und das trifft vor allem für die oben erwähnten vegetativen Erscheinungen zu —, daß ein Zusammenhang mit der überstandenen Infektion nur dann angenommen werden darf, wenn diese nachweislich mit einer schweren Enzephalitis (längere Bewußtlosigkeit mit Unruhe und Delirien) einherging, wenn weiter die genannten Symptome seit dieser Zeit ununterbrochen bestanden haben und über ihr Vorliegen vor dem Fleckfieber nichts zu ermitteln ist.

Anschließend ist weiter die Innenohrschwerhörigkeit zu nennen, die in wechselnder Stärke bei einzelnen Epidemien bis zu 80% der Kranken befiel. Sie hat durchweg eine sehr gute Prognose und verschwindet meist schon sehr bald. Ich habe in den letzten Jahren siebenmal eine von den Patienten selbst empfundene Hörminderung festgestellt, die viermal mit einer MdE von 20—30% bewertet werden mußte, wobei allerdings zweimal eine Verschlimmerung der Hörstörung durch eine in der Gefangenschaft durchgemachte Dystrophie nicht auszuschließen war. — Bei einem weiteren Kriegsteilnehmer fand sich eine chronische Mittelohreiterung, die 1943 während des Fleckfiebers an der Ostfront begonnen hatte. —

Ich sah endlich mehrfach Nervenentzündungen an verschiedenen Körperstellen (Gesicht, Arme, Beine), wobei einmal eine über lange Zeit sich hinziehende Polyneuritis bestanden hatte. Ich kann dabei den günstigen Verlauf dieser Schädigungen nur bestätigen, die sich alle bis auf ganz geringe Reste zurückbildeten, doch war es bei einer Fazialislähmung zu einer Keratitis mit erheblicher Sehminderung durch Narbenbildung am rechten Auge, das immer wieder zu Entzündungen neigte, gekommen.

Für die Prognose der akuten Fleckfiebererkrankung ist der Zustand des Kreislaufes von entscheidender Bedeutung, dessen Zusammenbruch auf Grund zentral bedingter Veränderungen (Bildung von Fleckfieberknötchen im Bereich des 4. Ventrikels) zustande kommt und sich in starker Beschleunigung des Pulses, Abfall des Blutdruckes und nachfolgendem Kollaps äußert und vielfach zum Tode führt. Daneben gibt es aber auch eine Fleckfiebermyokarditis, bei der sich die eben erwähnten Knötchen im Herzmuskel finden und die als ein recht schweres Krankheitsbild anzusehen ist *(Dennig, Randerath, Herzog, Chiari u. a.)*. Doch ist der Umfang der bestehenden Veränderungen im einzelnen Falle recht verschieden. Dabei sind im EKG die mannigfachsten Abweichungen in Form von Überleitungs-, Reizausbreitungs- und Reizrückbildungsstörungen nachzuweisen. Sie gehen jedoch auf Grund von Beobachtungen von *Danielopolu* in Bukarest nach dem ersten Weltkrieg im Laufe von 20—25 Jahren so gut wie stets vollständig zurück. Wieweit dies auch jetzt wieder der Fall sein wird, ist heute noch nicht zu übersehen. Jedenfalls habe ich bei den bisherigen Nachuntersuchungen 8—15 Jahre nach der Infektion noch eine ganze Reihe Veränderungen am Herzen gefunden, wenn auch ausgesprochene Dekompensationserscheinungen überaus selten sind. Dabei ergab sich vielfach aus objektiven Unterlagen, daß die Störungen bereits unmittelbar im Anschluß an die akute Erkrankung aufgetreten und dauernd bestehengeblieben waren, was auch dadurch seine Bestätigung fand, daß die Leute nicht wieder zur Front abgestellt oder gar vorzeitig aus dem Wehrdienst entlassen wurden.

Von bleibenden Gefäßstörungen nenne ich Stauungserscheinungen mit Schwellungsneigung nach Thrombose, die an den Unterschenkeln zur Krampfaderbildung führen kann. — Nekrosen, Gangrän, Noma und ihre Folgen, die ich 1921/22 während der Hunger- und Seuchenkatastrophe in der Sowjet-Union als Mitglied der Nansenhilfe nicht selten sah, habe ich bisher nicht zu beobachten Gelegenheit gehabt. Sie sind jedoch sicher unter dem Einfluß des Nahrungsmangels und von Kälteschäden in der Gefangenschaft vielfach vorgekommen, haben aber dann wohl durchweg zum Tode geführt. — Zum Abschluß möchte ich noch eine auf eine Abszedierung der linken Ohrspeicheldrüse zurückgehende Fazialislähmung erwähnen, die eine erhebliche Entstellung des Gesichtes mit Tränenträufeln verursacht hatte.

Lassen Sie mich endlich noch kurz zu der in letzter Zeit viel erörterten und umstrittenen Frage der Fleckfieberrezidive Stellung nehmen. Sie sind unter dem Namen der **Brillschen Krankheit** schon vor mehr als 50 Jahren in Amerika bei Einwanderern aus fleckfieberverseuchten Gebieten beschrieben und heute durch den Tierversuch wie auf serologischem Wege sicher als Infektionen mit Rickettsia Prowazeki, dem Erreger des klassischen Läusefleckfiebers der Alten Welt, erkannt worden. Solche Fälle wurden nach dem zweiten Weltkrieg in zahlreichen Ländern Europas, so in der Schweiz, in Spanien, Portugal, Irland, England, Frankreich, Jugoslawien, insbesondere auch in Deutschland, ferner in den USA und in Südafrika beobachtet. Sie zeigten zum Teil, aber keineswegs immer, einen leichten Verlauf, denn es sind, wenn auch in geringer Menge, Todesfälle vorgekommen. Die Krankheit beginnt plötzlich mit länger dauerndem, hochbleibendem Fieber und heftigen Kopfschmerzen, zeigt meist einen ausgesprochenen typischen Ausschlag und eine Beteiligung des Gehirns. Die Diagnose wird durch Rickettsienagglutination und Komplementbindung gesichert, während der Weil-Felix oft negativ ausfällt. Die Erkrankungen wurden 3—66, meist etwa 14 bis 15 Jahre nach der Erwerbung des Fleckfiebers festgestellt, so daß die Ansteckung z. T. bereits im ersten Weltkrieg erfolgt sein muß. Man wird ein Zurückbleiben der Erreger im menschlichen Organismus, wahrscheinlich im retikuloendothelialen System anzunehmen haben, wobei es zu einem labilen Gleichgewicht gekommen ist, das bei einer aus irgendeinem Grunde eingetretenen Herabsetzung der Widerstandskraft zum Überhandnehmen der Rickettsien und damit zum Wiederaufflackern der Infektion in Gestalt eines Rückfalls führt. — Es ist weiterhin naheliegend, daß es sich bei den in Epidemiegebieten auftretenden Zweiterkrankungen ebenfalls um solche Rezidive handelt.

Bis März 1954 wurden von *Weyer* im Hamburger Tropeninstitut 15 Fälle dieser Brillschen Krankheit serologisch sichergestellt.

(Schluß folgt)

Anschr. d. Verf.: Prof. Dr. med. Otto Fischer, Ärztlicher Dienst des Versorgungsamtes, Düsseldorf.

DK 616.9 - 06

FRAGEKASTEN

Frage 1: Es ist mir von der täglichen Presse bekannt, daß in manchen Gegenden der Deutschen Bundesrepublik eine benigne, kryptogene Epidemie ausgebrochen ist. Das klinische Bild dieser Epidemie zeichnet sich durch das längere Fieber, uncharakteristischen Hautausschlag und immer gute Prognose aus. Es ist nicht ausgeschlossen, daß durch den regen Menschenverkehr zwischen der Bundesrepublik und Polen die Epidemie in das schlesische Gebiet verschleppt wurde.

Wir haben hier vor einigen Wochen im Stadtkrankenhaus einen 17jährigen Jungen behandelt, der nach einer „Autostop-Reise" mit Fieber und uncharakteristischem Hautexanthem erkrankte. Das Fieber dauerte etwa drei Wochen. Der Hautausschlag war großfleckig und rosig, war nur am Rumpf und oberen Extremitäten zu sehen und heilte mit feiner Abschuppung aus. Die Milz war palpabel und weich. Der allgemeine Zustand war wenig gestört. Das Blutbild zeigt eine mäßige Vermehrung der weißen Blutkörperchen (12 bis 16 000) mit 30—40% Lymphozyten, dem Mangel an Eosinophilen und der leichten Verschiebung der Neutrophilen nach links (left shift).

Alle anderen Laboratoriumsbefunde (serologische, Paul-Bunnel, Rö., Ekg., Urin) fielen negativ aus. Der Patient wurde nach drei Wochen als geheilt entlassen.

Ich möchte Sie höflichst fragen, ob der genannte Fall dem Bilde der epidemischen Erkrankung in der Deutschen Bundesrepublik entspricht.

Antwort: Längere Fieberverläufe kamen bei der in München und Umgebung zur Zeit noch grassierenden **Epidemie des infektiösen Erythems** nicht vor, wohl aber ganz gelegentlich kürzere Perioden mit hohem Fieber — (40° C; bisher 2 Fälle in unserer Klinik beobachtet). Ein 3 Wochen anhaltendes Fieber dürfte zum Bilde des in Kiel, Münster, Osnabrück, Hannover, Hamburg und nun im bayerischen Raume aufgetretenen Exanthems nicht passen. Schuppungen stellen sich beim Abblassen der Hautveränderungen nur dann ein, wenn neben Papeln, Flecken und Quaddeln auch Bläschen oder größere Blasen — (letztere sind mitunter gerne an den Unterarmen lokalisiert) — vorhanden waren. Schwellungen der Milz sahen wir bisher nicht. Die Leukozyten sind durchweg nicht vermehrt oder nur geringfügig (aber auch Werte von 3500 und weniger pro mm³). Die Eosinophilen sind eher leicht vermehrt (höchster Wert bisher 13%!, aber auch k e i n e Eosinophilen im Differentialblutbild bei einigen Patienten). Linksverschiebungen stellten wir bisher nicht fest.

Der geschilderte Fall dürfte sehr wahrscheinlich nicht dem infektiösen Erythem entsprechen.

Priv.-Doz. Dr. med. *Th. Nasemann,* Dermat. Klinik und Poliklinik der Universität, München 15, Frauenlobstr. 9

Frage 2: In einem am Sozialgericht anhängigen Streitverfahren einer Berufsgenossenschaft bezüglich einer traumatischen Leberschädigung war auch die Frage einer Virushepatitis zu klären.

Die epidemische Hepatitis ist von der Inokulationshepatitis in ihrem Verlauf nicht zu unterscheiden. Bezüglich der Inkubationszeiten besteht, wie auch von dem Gutachter, einem Pathologen, zugegeben, absolut die Möglichkeit für eine Inokulationshepatitis. Beweise auch für das Gegenteil lassen sich von beiden Parteien nicht erbringen; mithin ist der Geschädigte im Nachteil.

Läßt sich eine Unterscheidung der beiden Hepatitisformen durch histologische Untersuchung des Lebergewebes noch nachträglich feststellen?

Antwort: Die **Hepatitis epidemica mit oral-intestinalem Infektionsweg** und die **hämatogene infektiöse Hepatitis (Serumhepatitis)** mit parenteralem Infektionsweg sind auch histologisch miteinander identisch. Eine Unterscheidung ist also auch bioptisch oder nachträglich bei der Sektion und histologischen Untersuchung nicht möglich. In klinischer Hinsicht lassen sich gewisse Unterscheidungsmerkmale feststellen, die allerdings ebenfalls keine sichere Entscheidung zulassen. So zeichnet sich die hämatogene infektiöse Hepatitis dadurch aus, daß sie ein lang hingezogenes Prodromalstadium besitzt, daß sie klinisch meist besonders schwer verläuft, häufiger mit cholostatischer Verlaufsform einhergeht und daß der Übergang in chronische Verlaufsformen doch etwas häufiger ist als bei der Hepatitis epidemica. Prof. Dr. med. *H. Kalk,* Kassel, Stadtkrankenhaus

Frage 3: Wirksame, moderne Therapie der Trichophytia profunda barbae (hochgradige, 75%)?

Antwort: Von Interesse ist bei einer **Trichophytia profunda barbae** der Versuch einer oralen Behandlung mit dem Antimykotikum D-25 (5 Tage lang 4—6mal 2 Tabl. zu je 0,5 g, gegebenenfalls Wiederholung nach 3—5 Tagen). Bei der im Bereich einer solchen Krankheit herrschenden guten Durchblutung ist die Durchsetzung der Infiltrate mit der pilzhemmenden Substanz im allgemeinen gewährleistet. Wenn die Verträglichkeit gut ist, kommt es zu einer Verkürzung der Heilungszeit. Immer liegt neben der Pilzinvasion aber auch eine ausgedehnte sekundäre bakterielle Infektion vor, die am besten gleichzeitig mit einem Breitband-Antibiotikum (4—5 Tage lang) bekämpft wird. Unerwünschte Nebenerscheinungen sind uns durch letztere Behandlung bisher nicht bekanntgeworden.

Die äußere Therapie darf jedoch nicht vernachlässigt werden. Im akuten Stadium empfehlen sich zunächst nur Chinosolumschläge 1:1000, die mehrmals täglich zu erneuern sind. Dann geht man auf Pinselungen mit antimykotischen Lösungen (Sol. Castellani, Chlorisept, Mycatox etc.), später auf antimykotische Pasten (z. B. 1% Vioformpaste, Sterosanpaste etc.) über, die eine intensivere Tiefenwirkung entfalten. Manchmal werden Pasten allerdings schlecht vertragen, weshalb wir in solchen Fällen Schüttelmixturen (1% Vioformlotio) in Kombination mit den vorstehend angeführten Pinselungen geben. Natürlich dürfen die Herde nicht mehr nässen.

Viele Dermatologen pflegen auch heute noch zu Beginn der Behandlung eine Röntgenepilationsdosis zu verabfolgen, die durch Ausfall der pilzkranken Haare die Krankheitsdauer wesentlich abkürzt. Auch manuelle Epilation der kranken Haare wirkt sich günstig aus. Durch steigende intrakutane Trichophytininjektionen haben wir keinen betonten Besserungseinfluß gesehen, gehört doch gerade die tiefe Barttrichophytie zu jenen Dermatomykosen, die wohl bei jedem Menschen mit der Ausbildung einer Allergie parallel läuft und eine starke Selbstheilungstendenz besitzt. Deshalb ist stets zu berücksichtigen, daß wir bei der Behandlung so mild wie möglich vorgehen, um die natürlichen Heilungsvorgänge nicht zu hemmen.

Prof. Dr. *H. Götz,* Dermat. Klinik und Poliklinik der Universität, München 15, Frauenlobstr. 9

Frage 4: Besteht eine bestimmte zeitliche Beziehung zwischen dem Aufflammen eines Infektes und der reaktiven Leukozytose?

Antwort: Die Gesetzmäßigkeiten der **Leukozytenbewegungen im Verlauf eines Infektes** wurden bereits von *V. Schilling* eingehend untersucht und gedeutet. Durch ihn erfolgte die Einführung der „biologischen Leukozytenkurve", welche die Dynamik der Leukozyten während Infektionskrankheiten und anderen Krankheiten klar herausstellte. Die drei Abschnitte der biologischen Leukozytenkurve hat *Schilling* als neutrophile Kampfphase, als monozytäre Abwehr- und Überwindungsphase und als lymphozytär-eosinophile Heilphase bezeichnet. Die reaktive Leukozytose tritt beim Aufflammen eines Infekts sehr schnell in Erscheinung. Die zeitlichen Verhältnisse sind sowohl bei humanen Infekten, insbesondere bei der künstlichen Malariainfektion als auch bei Injektion von Bakterienstoffen genau studiert worden. Die drei Phasen, welche beim unkomplizierten Infektionsablauf gesetzmäßig aufeinanderfolgen, entsprechen bestimmten Situationen der Infektionsabwehr. Ihr Auftreten hängt natürlich von zahlreichen Faktoren der Auseinandersetzung zwischen Mensch und Mikroorganismen ab. Dazu gehören die Art der Mikroorganismen, die Quantität der Infektion, die Virulenz der Erreger, die Resistenz des Menschen mit ihren verschiedenen zellulären und humoralen Komponenten. Die neutrophile Kampfphase, also die reaktive Leukozytose zeigt sich besonders bei Kokkenerkrankungen, aber auch bei anderen Infektionskrankheiten. Die zeitliche Beziehung zwischen Einwirkung der infektiös-toxischen Noxe und dem Auftreten der reaktiven Leukozytose

läßt sich besonders schön im Modellversuch mit Lipopolysaccharid aus Salmonella abortus equi (Pyrexal) zeigen. Dabei kann durch Anwendung apyrogener Dosen die Leukozytendynamik genau verfolgt werden. In eigenen Untersuchungen zusammen mit *D. Hillenbrand* konnten wir feststellen, daß nach intravenöser Applikation von 0,04 γ Lipopolysaccharid bei zehn gesunden Personen der durchschnittliche maximale Anstieg auf 11 500 (durchschnittl. Ausgangswert 6000) bereits vier Stunden post injectionem erreicht wurde. Die Granulozyten (Ausgangswert 3750) stiegen im Verhältnis zu den Gesamtleukozyten bereits nach zwei Stunden rascher an und erreichten den Höchstwert von 9000 nach vier Stunden. Der Leukozytenanstieg war in jedem Falle von einer relativen und absoluten Zunahme der Stabkernigen begleitet, deren Höchstwert mit dem Zeitpunkt des größten Leukozytenanstieges zusammenfiel. Die Eosinophilen zeigten einen deutlichen Abfall nach 4—6 Stunden, die Lymphozyten gingen nach vier Stunden relativ recht deutlich, absolut dagegen nur wenig oder überhaupt nicht zurück. Von Interesse ist es, daß bei einem Teil der normalen Personen zwei Stunden post injectionem die absoluten Leukozytenwerte (bei fünf), die absoluten Granulozytenwerte (bei drei) und der relativen Granulozytenwerte (bei drei) zurückgingen, also eine passagere Leukopenie auftrat. Die initiale Leukopenie ist auch in der Klinik der Infektionskrankheiten bekannt. Nachdem die klinischen Beobachtungen beim akuten Infekt und die experimentellen Untersuchungen mit Bakterienstoffen weitgehend übereinstimmen, kann aus dem Verhalten der Leukozyten nach der Applikation von Lipopolysaccharid geschlossen werden, daß die gesetzmäßige reaktive Leukozytose innerhalb weniger Stunden zur Entwicklung kommt. Die reaktive Leukozytose gehört zu den Schutzmechanismen des Organismus gegen Infektionserreger. Das System der Abwehr ist tief gestaffelt. Wir wissen heute, daß die „erste Hilfe" bei der Infektion durch die unspezifischen humoralen Abwehrmechanismen (Properdin, β-Lysine, Lysozym u. a.) erfolgt, die wesentliche Rolle der unspezifischen Abwehr jedoch von der zellulären Abwehr (Leukozytose, Phagozytose u. a.) eingenommen wird. Die gesamte unspezifische Abwehr wird später in sinnvoller Weise durch die spezifischen Antikörper ergänzt.

Priv.-Doz. Dr. med. W. *Stich*, Oberarzt der I. Med. Univ.-Klinik, München 15, Ziemssenstr. 1

REFERATE

Panorama der ausländischen Medizin

Frankreich — August-September 1958

Noduläre Parotistuberkulose

M. Dechaume u. Mitarb. (1) betonen an Hand von drei neuen Beobachtungen die diagnostischen Schwierigkeiten. Die klinischen Symptome sind sehr diskret: herabgesetzter Allgemeinzustand, minimale lokale Beschwerden, kein Trismus. Der Tastbefund läßt an ein reaktives Epitheliom oder an einen Lymphknoten denken. Im Stadium der Erweichung sichert die Punktion die Ätiologie dieser kalten, indolenten, fluktuierenden Masse, die sich unter einer rotvioletten, infiltrierten Haut befindet. — Aber die größte Schwierigkeit zeigt sich dann, wenn eine feste, indolente, bewegliche und gut abgegrenzte Parotis vorliegt. Dann kann die **Sialographie** (Rö.-Kontrastdarstellung), wenn sie auch keinen ätiologischen Hinweis geben kann, weiterhelfen durch ziemlich genaue Merkmale: nämlich eine intraparenchymatöse, oben gelegene Formation, die ein lakunäres Bild bietet mit etwas weniger scharfen Konturen als bei einem gemischten Tumor. Außerdem ist das Aussehen der Parotis in toto verändert: Einige Kanäle haben ihre Regelmäßigkeit verloren, und im Drüsengewebe sieht man eine Polymorphie, wie sie bei chronischen Parotitiden in verschiedenen Entwicklungsstadien anzutreffen ist: ein sehr permeables (durchlässiges) Parenchym mit Azini, welche ihre regelmäßige Anordnung verloren haben, und an einigen Stellen hat man den Eindruck einer mehr oder weniger „nodulären Aussaat". Des weiteren ist die Ausscheidung des Kontrastmittels verzögert. Eine Woche später ist das Parenchym immer noch mit Kontrastmittel angefüllt; dazwischen heben sich fleckige Schatten ab. Die Probepunktion ergibt stets ein positives Resultat. Dies beweist die Notwendigkeit einer anatomisch-pathologischen Untersuchung, die einen verzögerten Eingriff vermeidet und allein die Diagnose bestätigt, indem sie eine ganglionäre Tbc der Parotis ausschließt: Die fibröse Bindegewebshülle, welche die Noduli umgibt, enthält lymphoide Elemente. Gleichzeitig geht der Drüsencharakter verloren mit einer Verminderung der Kanäle. Es bietet sich ein Bild, wie es sowohl im Verlauf eines entzündlichen, unspezifischen Geschehens als auch in der Nachbarschaft tumoröser Prozesse gesehen wird.

Butazolidin in der Therapie oberflächlicher Phlebitiden

hat noch nicht bei allen Praktikern Eingang gefunden. C. Bourde und P. Bérard (2) erklären diese Zurückhaltung mit der kleinen Zahl der publizierten Arbeiten über diese Frage, mit den zahlreichen Publikationen über die Gefahr des Butazolidins und besonders mit mangelnder Einsicht für die Bedeutung einer oberflächlichen Phlebitis. Einerseits scheint sie dem Kranken eine ärztliche Konsultation nicht zu rechtfertigen, oder es erscheint höchstens eine auf ein Minimum reduzierte Behandlung nötig; andererseits ist sie aber von einer ernsten Prognose begleitet: denn aus Furcht vor einer tödlichen Embolie werden Antikoagulantien verschrieben, ein chirurgischer Eingriff in einem akuten Stadium veranlaßt, manchmal mit gutem Grund, wenn tief gelegene Venen befallen sind; häufiger jedoch ohne ausreichende Indikation.

Bei der Behandlung von 33 Kranken mit verschiedenen Formen einer oberflächlichen Phlebitis gewinnen die Autoren insgesamt einen sehr günstigen Eindruck: „Der große Vorteil des Butazolidins liegt vor allem in seiner schnellen Wirkung (besonders auf die funktionellen Zeichen), die zweifellos schneller ist als bei anderen Methoden; außerdem ist es sehr leicht zu verabreichen." Ohne andere Applikationsmöglichkeiten zu erwägen, wurden Suppositorien gegeben (2 Supp. à 250 mg pro Tag während 3 Tagen, dann 1 Supp. in den folgenden 4 bis 5 Tagen). Die Anwendung dieser Medikation hat ausnahmslos Beschwerdefreiheit erzielt, und der einzige Nachteil dieses Mittels ist, daß die Anwendung empirisch ist.

Alveoläre Leberrechinokokkose

P. Michon u. Mitarb. (3) berichten über sechs Fälle bei Personen aus den Maas- und Vogesendepartements. Diese Affektion scheint ihnen nicht so selten, weil sie oft entweder nicht diagnostiziert oder mit einer Lebermetastase verwechselt wird. Die klinischen Bilder sind vieldeutig (tumoröse Formen, Abszesse, Kachexien mit Pfortaderhochdruck), während ein Ikterus am häufigsten vorhanden ist. Die Leberpunktion hat in einem Fall den histologischen und parasitologischen Beweis erbracht. Die Splenoportographie ist sehr wertvoll, in dem sie einen nahezu konstanten Pfortaderhochdruck sichtbar macht und den Grad des Leberbefalls schätzen läßt. Mit Hilfe von photographischen Bildern werden die anatomisch-pathologischen Gegebenheiten aufgezeigt: Der Befall des Hilus und das Eindringen der Parasiten längs des Leberstiels werden stets beobachtet und erklären zum Teil den Ikterus und den Pfortaderhochdruck. — Die rechtsseitige Hepatektomie auf Kosten des Hauptgallenweges wurde in einem Fall mit vollem Erfolg durchgeführt und wurde als ein die Heilung begünstigender Eingriff dargelegt.

Die Laparoskopie bei Kranken mit Aszites

Aus einer ersten Beobachtungsreihe ziehen M. Girard und M. Coulot (4) folgende Schlüsse: Diese Untersuchung wird stets gut vertragen und bietet keine Kontraindikation. Sie kann in sehr vielen Fällen durch eine Biopsie mittels des Endoskopes ergänzt werden und erlaubt eine schnelle, frühzeitige und genaue Diagnosestellung bei den aszitischen Syndromen.

1. Bei der Leberzirrhose hat die Laparoskopie eine dreifache Bedeutung: a) sie sichert eine andere Ätiologie als den Alkoholismus, indem sie die typischen Bilder der Hämosiderose-Leber, der großknotigen

Skleroseleber nach einem Virusinfekt, oder seltener einer Zuckergußleber (Konstriktion-Perihepatitis) zeigt; b) sie gibt durch das Aussehen des gesamten Lebergewebes meistens einen überlegenen prognostischen Einblick in jede andere klinische oder biologische Beurteilung; c) schließlich gestattet allein nur sie eine Ablehnung, Bestätigung oder Entdeckung von Begleitläsionen (bes. Karzinom oder Tuberkulose).

2. Bei dem tumorbedingten Aszites, ohne wahrnehmbaren Tumor, kann meistens nur die Laparoskopie alleine das klinische Bild mit der wirklichen Ursache verbinden (viszerales Karzinom mit oder ohne peritoneale Ausbreitung, primäres oder bes. sekundäres Leberkarzinom, Tumoren des weiblichen Genitale etz.).

3. Bei der peritonealen Tuberkulose ist sie ein wesentliches Element der Diagnostik und erlaubt zuweilen einen eventuell benachbarten Ausgangspunkt zu bestimmen.

Die Neugeborenen-Thrombopenie

Das Auftreten von Petechien bei Neugeborenen läßt immer an eine Thrombopenie denken, deren Verbindung mit physiologischer vaskulärer Labilität die Blutungsneigung noch verstärkt. D. Alagille und D. Menaché (5) haben die Neugeborenen-Thrombopenie unter ätiologischen Gesichtspunkten untersucht. Diese kann ein Hauptsymptom bei einer Herpes-Hepatitis sein, bei einer generalisierten Krankheit mit zytomegalischen Einschlüssen, einer kongenitalen Toxoplasmose, einer kongenitalen Syphilis oder einer neonatalen Sepsis sein.

Selten ist die Thrombopenie durch eine hämolytische Affekion des Neugeborenen bedingt, wie z. B. eine akute kongenitale Leukose, eine hämatologische Unverträglichkeit von Foet und Mutter oder ein kongenitales Hämangio-Endotheliom. — Manchmal ist sie mit dem kongenitalen Fehlen von Megakaryozyten im Knochenmark verbunden. Diese amegakaryozytären Thrombopenien können mit verschiedenen viszeralen Mißbildungen einhergehen, wie sie beim Morbus Fanconi auftreten. — Man sollte jedoch auch stets nach einer schädigenden Medikation bei der Mutter suchen. — Häufig ist die Verminderung der Blutplättchen beim Neugeborenen sekundär durch eine akute graviditäre oder chronisch-idiopathische Thrombopenie der Mutter bedingt. Im letzten Fall findet sich die Thrombopenie beim Neugeborenen, wenn die Mutter vorher splenektomiert wurde oder nicht, und verschwindet vor Ende des dritten Monats. Schließlich sind einige neonatale Thrombopenien wahrscheinlich sekundär durch eine Unverträglichkeit der Blutplättchengruppen (Foet-Mutter), deren Nachweis schwer zu erbringen ist.

Physiopathologie der Veränderungen des Kalzium-Phosphor-Haushaltes und der Knochen bei Glomerulonephropathien

A. Lichtwitz, S. de Sèze u. Mitarb. (6) haben ihre Untersuchung weitergeführt. Sie schlagen eine Interpretation vor, die einerseits das Syndrom biologisch, statistisch und dynamisch sieht, andererseits die Physiopathologie der Knochenschädigung berücksichtigt.

1. Die Hypokalzämie scheint als wichtiges Zeichen der Niereninsuffizienz größtenteils durch die glomeruläre Filtrationsminderung bedingt zu sein, jedoch ist sie keineswegs proportional zu ihr, weil sie unabhängig von drei Faktoren ist. Diese drei Faktoren sind: die tubuläre Resorption, der Blutkalziumspiegel und der Zustand des Skelettes.

Die Hypokalzämie scheint zumindest teilweise von der beträchtlichen Absorptionsminderung des Kalziums bei den Glomerulonephritiden abhängig zu sein. Die Vitamin-D-Probe erlaubt bis zu einem gewissen Grade die Trennung zwischen Skelett- und Nierenanteil und des weiteren die Unterscheidung zwischen einer schweren und einer benignen Nephritis.

2. Die Knochenläsionen können hervorgerufen sein durch einen Kalziumverlust im Darmtraktus (welcher eine Osteomalazie durch Kalzium-Phosphormangel und sekundären Hyperparathyreoidismus zufolge hat) oder auch durch eine Nebenschilddrüsenüberfunktion, deren rasche Folgeerscheinungen eine Hyperosteoklastose, Osteolyse, Hyperosteoblastose und schließlich Osteomalazie sind. Die letztere ist eher an eine Knochenproliferation als an eine Karenz der Kalzium-Phosphor-Einlagerung gebunden.

Das Stottern

Wenn die Symptomatologie des Stotterns auch keine weiteren Probleme stellt, so bleibt die Pathogenese dieses Symptoms doch sehr diskutiert, da sie nicht ohne Einfluß auf die Vielfalt der Behandlungsmöglichkeiten ist. J. de Ajuriaguerra u. Mitarb. (7) besprechen die Rolle der Heredität und des Geschlechts (zumal 80% der Stotterer männlichen Geschlechts sind), und nehmen kritisch Stellung zu den Funktionstheorien, die sich auf eine Störung des pyramidalen oder extrapyramidalen Systems beziehen — und auch zu der bedeutenden Theorie, die das Stottern als eine Störung in der Seitenbetonung oder der zeitlich-räumlichen Anordnung ansieht. Ebenso zitieren sie die neuen Arbeiten, in denen eine Bedeutung in der Dysfunktion der Kontrolle des Wortkreises (Gehöränderung) gesehen wird, die Methode der bedingten Reflexe (welche von großem wissenschaftlichem Interesse ist), und die zahlreichen elektro-enzephalographischen Arbeiten, die noch nicht definitiv das Problem beleuchten können. Schließlich führen sie an, daß für viele Autoren das Stottern eine Sprachentwicklungsstörung ist. — Im 2. Teil der Arbeit werden die Theorien über den psychogenen Ursprung des Stotterns untersucht. Auf der einen Seite vertreten einige Phoniater die Ansicht, das Stottern sei eine Sprachneurose (assoziative Dysphasie von *Froeschels*), auf der anderen Seite stehen die Arbeiten der Psychiater, die das Stottern in den Rahmen einer viel weiter gefaßten Neurosenauffassung stellen. Außerdem gibt es Theorien über das Stottern von *Jung* und *Adler*, und die Schüler von *J. H. Schultz* haben das autogene Training in der Behandlung angewandt. Des weiteren finden sich auch bedeutende Arbeiten über diese Frage von den Psychoanalytikern nach *Freud*. Anhand dieser haben die Autoren die Persönlichkeit des Stotterers unter verschiedenen Gesichtspunkten untersucht. Sie wählten aus der Vorgeschichte eine gewisse Anzahl von Gesichtspunkten, die ihnen wichtig erschienen, verglichen die erhaltenen Behandlungsergebnisse und machten eine typologische Untersuchung über diese Kranken (Untersuchung über die psychomotorischen Typen). Ihre Untersuchung wurde durch eine graphologische Prüfung und projektive Tests (Rorschach, TAT) ergänzt. Sie kommen zu dem Schluß, daß man unmöglich eine Theorie über das Stottern aufstellen kann, wenn sie nicht zu einem wesentlichen Teil eine allgemeine Sprachtheorie ist. Sie diskutieren die Bedeutung des primären physiologischen Stotterns bei vielen Kindern und folgern, daß unterschieden werden muß zwischen den Bedingungen, die das Stottern auslösen, und seiner Anwendung, ohne dabei niemals den Sinn zu vergessen, daß es ständig seine eigene Funktion des Sprachwertes in der Entwicklung und Verwirklichung der Persönlichkeit annimmt.

Die respiratorische Atmungsumschulung des Emphysematikers im Stadium des chronischen Cor pulmonale

A. Tourniaire (8) u. Mitarb. berichten über 10 Beobachtungen. Die physiologische Atmung, die bei dem Emphysematiker im Stadium des chronischen Cor pulmonale unwirksam ist, wird durch eine Atmungsumkehrung ersetzt; dabei wird die exspiratorische Phase aktiv und die inspiratorische Phase passiv. — Der Wert dieser Methode ergibt sich aus dem Vergleich von Blutgasveränderungen beim Emphysematiker vor und nach fünfminütiger, eigenwilliger Hyperventilation und vor und nach fünfminütiger umgekehrter Atmung. Die „eigenwillige" Hyperventilation bewirkt bei normalen Personen eine Erhöhung des O_2-Sättigungswertes, eine Senkung des CO_2 und einen Anstieg des pH, d. h. also eine Tendenz zu einer respiratorischen Alkalose. Diese Hyperventilation ist beim Emphysematiker nahezu ohne Wirkung und führt ihn außerdem zu einer Erschöpfung. Die umgekehrte Atmung reduziert den Überschuß von tiefgelegener Luft, bewirkt eine bessere alveoläre Reinigung und ändert in vorteilhafter Weise die Gasverhältnisse im Blut. Sie erhöht die Sauerstoffsättigung und senkt den CO_2-Gehalt des Blutes. Sie ermüdet nicht und kann im Stadium des chronischen Cor pulmonale ausgeführt werden. Sie ist ein therapeutisches Mittel ersten Ranges bei Verschlechterungen, die so oft durch broncho-pneumonische Infekte ausgelöst werden und dabei die Hyperkapnie verstärken. Kombiniert mit einer traditionellen (konservativen?) Therapie vermindert sie die Hyperkapnie und vermeidet die Azidose. Man bedient sich dieser Atmungsart bei Eingriffen in den Thorax, Herz oder Lungen bei den Patienten, deren Atemfunktion gestört ist. Die Anästhesie, die Analgetika und der Schmerz begünstigen die Hyperkapnie. Es ist wichtig, solche Kranken systematisch einer Atmungsumschulung in der dem Eingriff vorausgehenden Woche zu unterziehen. Die Wiederaufnahme der umgekehrten Atmung nach der Intervention kann genügen, eine Hyperkapnie zu vermeiden oder zu vermindern.

Auf lange Sicht ist der Erfolg der Behandlung oft durch die Nachlässigkeit der Patienten in Frage gestellt, die sich nicht an die Umkehr der Atmung gewöhnen können. Sie erkennen dennoch den Nutzen, denn ausnahmslos alle fühlen sich gebessert. Man muß aber einräumen, daß nach einigen Behandlungswochen die spirographischen Größen mit der funktionellen Besserung, die der Patient empfindet, nicht übereinstimmen.

Schrifttum: 1. Presse Méd., 66 (1958), Nr. 50. — 2. Presse Méd., 66 (1958), Nr. 55. — 3. Rev. int. hépat., 8 (1958), Nr. 5. — 4. Sem. Hôp. Paris, 34 (1958), Nr. 40/41. — 5. Sem. Hôp. Paris, 34 (1958), Nr. 42—43. — 6. Sem. Hôp. Paris, 34 (1958), Nr. 38—39. — 7. Presse Méd., 66 (1958), Nr. 42 u. Nr. 46. — 8. Sem. Hôp. Paris, 34 (1958), Nr. 44/45.

Buchbesprechungen

E. **K o m i y a**, Tokio: **Die zentralnervöse Regulation des Blutbildes.** Mit einem Vorwort von Prof. Dr. Dr. h. c. L. H e i l m e y e r, Freiburg/Br. 72 S., 7 Tab., 49 Abb., Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1956. Preis: kart. DM 12,—.

Die kurze Monographie behandelt in 6 Hauptkapiteln die Lokalisation des Zentrums der Blutkörperchenregulation, den Verlauf der Nervenfasern zur Blutkörperchenregulation und ihre Verteilung in den verschiedenen Organen, den Mechanismus der nervösen Regulation der Blutkörperchen, die nervöse Regulation der Blutkörperchen und deren Funktion, die nervöse Regulation der Blutkörperchen in ihrer Beziehung zu den Baucheingeweiden und die klinische Bedeutung der nervösen Regulation der Blutkörperchen. In mühevollen Untersuchungen hat sich der Autor seit 1934 mit seinen Schülern der Erforschung dieser Probleme gewidmet. Die Anregung dazu geht auf *F. Hoff*, Frankfurt/Main zurück. E. K o m i y a hat mit seiner Schule in den vergangenen zwei Dezennien die vielseitigsten Experimente zum Problem der zentralnervösen Regulation der Blutkörperchen durchgeführt und legt mit dieser Monographie die wesentlichen Ergebnisse dieser Studien vor. Eine besondere Berücksichtigung erfahren auch die verschiedenen Poetine (Erythropoetin, Neutropoetin u. a.). Insgesamt stellen die Untersuchungen von E. Komiya und seiner Schule einen wertvollen Beitrag zum Problem der Regulation der Blutkörperchen, eines der großen Probleme der Hämatologie, dar. Man muß ihm und insbesondere Frau Dr. Ingeborg H e i l m e y e r, welche die gründliche Überarbeitung des deutschen Textes besorgte, außerordentlich dankbar sein, daß die wichtigsten Ergebnisse der japanischen Forschung mit dieser Monographie dem deutschsprechenden Leser zugängig gemacht wurden. Die Monographie stellt nicht zuletzt einen schönen Beitrag für die enge Verbindung der deutschen und japanischen Medizin dar. Sie kann nicht nur jedem hämatologisch, sondern auch jedem an den Problemen der Regulation überhaupt Interessierten, besonders empfohlen werden.

Priv.-Dozent Dr. med. *W. Stich*, München

Karl F. A. **B e c k**: **Mißbildungen und Atombombenversuche.** 63 S., 5 Abb., K. F. Haug-Verlag, Ulm 1958. Preis: kart. DM 4,20.

Die Begründung für das Erscheinen des vorliegenden Buches scheint die in der Einleitung mitgeteilte Beobachtung zu sein, daß in der Zeit vom 1. April bis 15. November 1957 bei 549 Zugängen 29 Neugeborene gefunden wurden, die 1957 mit Mißbildungen zur Welt kamen, das sind 2,5% aller Neuzugänge, während im Jahre 1950 von 677 Neuzugängen aus dem gleichen Zeitraum nur an 12 Neugeborenen = 1,77% Mißbildungen festgestellt wurden.

Verf. errechnet auf Grund der Geburtsdaten den wahrscheinlichen Konzeptionstermin. Er schließt aus der gesteigerten Häufigkeit des Auftretens von Mißbildungen im Krankengut nach einem Jahr auf Zusammenhänge zwischen Mißbildungen und erhöhten Aktivitäten der Niederschläge und der Luft durch herabsinkenden radioaktiven Staub in den dem Konzeptionstermin folgenden Wochen.

Im Kapitel „Statistik" wird zunächst dargetan, daß die Zahl der Veröffentlichungen über Mißbildungen, die im Zentralbl. der ges. Kinderheilkunde referiert sind, in den letzten Jahren erheblich angestiegen ist. Damit dürfte auch das Auftreten gehäuft sein. Anschließend wird in Tabellen und einer graphischen Darstellung das Beobachtungsgut vorgelegt.

Die weiteren Abschnitte äußern sich kurz zur Nomenklatur, bringen Schrifttumsauszüge über die Ätiologie der Mißbildungen, die Entstehungszeit, die Vererbung, Veränderungen der Erbmasse durch ionisierende Strahlen und andere Noxen wie Mangelfaktoren in der Nahrung, endokrine Störungen, unbekannte Ursachen, mechanische und chemische Faktoren. Ebenso wird auf die Embryopathie und die Ätiologie bestimmter Mißbildungen eingegangen. Das Kapitel schließt mit einem Abschnitt über Wirkungen kleinster Mengen. Bemerkenswert ist bei dieser Schrifttumsübersicht der verhältnismäßig große Anteil aus allgemeinverständlichen Schriften und Berichten aus der Tagespresse.

Dann folgt eine kurze Schilderung der einzelnen Fälle sowie ein Meßprotokoll über die Strahlung, die in der Wohnung einer Patientin festgestellt wurde. Diese war von einem schwer mißgebildeten Kind entbunden worden. Dabei wurde festgestellt, „daß das Bett während der Schwangerschaft auf einer geopathischen Reizstreifenkreuzung stand und über dem Bett erhöhte radioaktive Strahlung gemessen werden konnte."

In der Zusammenfassung wird mitgeteilt, daß 1. die Zahl der Mißbildungen seit 1945 deutlich vermehrt ist, 2. man gehäufte Phänokopien erbbedingter Mißbildungen findet und 3. verschiedene Autoren festgestellt haben, daß bisher unbekannte Noxen an der Vermehrung der Mißbildungen Schuld sein können. Die Suche nach der Noxe brachte den Verf. auf den Gedanken, daß zwischen der Strahlenempfindlichkeit und der erhöhten Radioaktivität Zusammenhänge bestehen könnten. Dies wird wiederum durch Zeitungsberichte, Referate und Ausschnitte aus zusammenfassenden Arbeiten bekräftigt und führt zu der Feststellung, daß „durch intensive Beschäftigung mit dem Problem der Strahlung in den letzten Jahren ich zu der Überzeugung kam, daß die in der Literatur einige Male angedeutete, unbekannte Noxe möglicherweise in der vermehrten Radioaktivität der Luft und der Niederschläge nach Atombombenversuchen zu finden sein könne, da ja hinreichend bekannt ist, daß der Keimling in seinen frühesten Entwicklungsstadien besonders empfindlich gegen harte Strahlung ist." Zum Schluß folgt als Politikum die Forderung nach Einstellung der Atombombenversuche.

Wenn man den an sich mageren Kern der Tatsachen aus der sonst rein literarischen Studie herausschält, so bleibt lediglich die Beobachtung einer gehäuften Krankenhausaufnahme von Mißbildungen in einer verhältnismäßig kleinen Kinderklinik im Jahre 1957 übrig, und auch hier fällt auf, daß bei bestimmten Arten von Mißbildungen — leicht erkenntlichen — etwa die gleiche Anzahl wie im Vergleichsjahr auftritt, während z. B. Mißbildungen der Wirbelsäule im Vergleichsjahr überhaupt nicht beobachtet wurden. Von einer statistischen Sicherung durch Ausschluß anderer in der Literatur angegebener Entstehungsmöglichkeiten sowie Vergleichen der Häufigkeit des Auftretens von anderen Erkrankungen und der angewandten Untersuchungsverfahren, Angaben über Änderung der Einwohnerzahl, der Zahl der Totgeburten usw. kann nicht die Rede sein. Diese Statistik wäre auch negativ ausgefallen, da die Berichte des Statistischen Landesamtes in den Vergleichsjahren in Bayern keine Zunahme von angeborenen Mißbildungen verzeichnen. Auch hat die intensive Beschäftigung mit den Problemen der Strahlung den Verf. offenbar nicht zum Studium des sehr reichlichen echten Schrifttums über Radiobiologie geführt, sonst müßte ihm nämlich aufgefallen sein, daß man schon seit den zwanziger Jahren zwischen genetischen Schäden und Fruchtschäden unterscheidet. Besonders die ersteren sind in ihrer vollen Auswirkung noch unbekannt, da diese, wie Tierversuche erwarten lassen, erst nach mehreren Generationen eintritt. Die vom Autor angenommenen Schäden dagegen sind Fruchtschäden, über deren Vorkommen durch ionisierende Strahlen man bedeutend besser orientiert ist. Sie bedürfen wesentlich höherer Strahlenmengen als Erbschäden, um manifest zu werden. Nach den bisherigen Beobachtungen wurde die dafür notwendige Radioaktivität zum mindesten im Bundesgebiet bisher bei weitem noch nicht erreicht.

Was die Literaturstudien angeht, so beruht die Behauptung eines Ansteigens von Mißbildungen auf Grund der zunehmenden Veröffentlichungen ebenfalls nur auf Eindrücken des Verf., da die Zahl der Veröffentlichungen über eine bestimmte Erkrankung noch kein Maßstab für deren Häufigkeit ist. Eine statistische Auswertung der in der Literatur beschriebenen Mißbildungen und deren Ansteigen, insbesondere nach Beginn der Atombombenversuche, wurde von ihm jedoch nicht vorgenommen.

Was schließlich noch das Meßprotokoll anbetrifft, so ist der Autor nicht in der Lage gewesen, einen bekannten physikalischen Effekt richtig zu deuten, nämlich: daß die Strahlung in der Nähe des Strahlers — hier der Wand — immer höhere Werte aufweist als in einiger Entfernung davon. Die mitgeteilten Werte entsprechen durchaus denen. die in Steinbauten, besonders bei Verwendung von Granit und Schiefer, vorkommen. Ja, es sind häufig in Gebirgsgegenden in der Nähe von radioaktiven Quellenwässern, z. B. in Bad Gastein, wesentlich höhere Werte gemessen worden, ohne daß bisher etwas von einem gehäuften Auftreten von Mißbildungen bekannt wurde.

Der Verf. stempelt sich bereits in der Einleitung zum Außenseiter, indem er Physik und Schulmedizin als z. T. nicht fähig bezeichnet, die Probleme der Radiobiologie zu lösen. Im vorliegenden Falle hätte er, da ihm offensichtlich wesentliche theoretische und praktische Grundlagen auf diesem Gebiet völlig fehlen, zweifelsohne gut getan, seine Ergebnisse vor der Publikation und vor allem, bevor er sie an die Tagespresse weitergab, mit Statistikern, Biologen und Physikern zu besprechen. Da dies nicht geschehen ist, bleibt die Broschüre nur ein un-

kritisches, spekulatives Elaborat, das für den Fachmann die Mühe des Lesens nicht lohnt und das am besten totgeschwiegen würde. Nachdem aber der Verlag dieses Buch auch der Laienwelt empfiehlt, muß ihm aus Fachkreisen mit aller Schärfe entgegengetreten werden.

Priv.-Doz. Dr. med. *F. E. Stieve*, München

George Rosen: **A History of Public Health** (MD Monography on medical history No. 1). Foreword by Félix Martí-Ibánez. 551 S., MD Publications, Inc. New York 1958. Preis: $ 5.75.

Die hygienischen Verhältnisse vom Altertum bis auf die jüngste Zeit werden unter Berücksichtigung der jeweiligen geschichtlichen Situation, der sozialen Lage und der technischen Entwicklung geschildert. Außer den Fragen um Wohnung und Siedlung, Wasserversorgung und Abwasserbeseitigung werden Seuchenlage und öffentliche Maßnahmen zur Gesunderhaltung der Bevölkerung dargestellt. Der Zeitraum der eigentlichen Entwicklung eines öffentlichen Gesundheitsdienstes im 19. und 20. Jahrhundert nimmt den meisten Raum ein. Die Probleme der Arbeitshygiene und der Sozialmedizin, vor allem in England und USA, aber auch in Deutschland und anderen Ländern, ferner die Entdeckungen auf mikrobiologischem Gebiet haben die Gesundheitsgesetzgebung und damit den Gesundheitsdienst vor neue Aufgaben gestellt. Tabellen über bedeutende Persönlichkeiten, die Gesellschaften, Zeitschriften und Schulen des öffentlichen Gesundheitsdienstes in aller Welt beschließen dieses den Hygieniker, Mikrobiologen und Amtsarzt gleichermaßen ansprechende Werk über die Geschichte der „Hygiene" im weitesten Sinn.

Priv.-Doz. Dr. med. *G. Linzenmeier*, München

R. Richterich: **Enzymopathologie. Enzyme in Klinik und Forschung.** 703 S. mit 132 Abb. XV, Gr. —8°, Springer-Verlag 1958. Preis: Gzln. DM 128,—.

Die Enzymforschung ist in den letzten Jahren überraschend schnell und mit größter Energie vorwärts getrieben worden und hat sich so ein eigenes Arbeitsgebiet geschaffen, was wohl in der organischen Chemie verankert bleibt, aber untrennbar mit allen Zweigen der Biologie verbunden ist. Die Enzyme steuern ja die Lebensvorgänge in der ganzen belebten Natur, in der Pflanzenwelt ebenso wie in der Tierwelt und bei den Mikroorganismen.

So hat die Beschäftigung mit den Enzymen in zunehmendem Maße auch Eingang in die Klinik gefunden.

Das vorliegende Werk, dessen Verfasser an Forschungsinstituten und Kliniken in den USA sich mit Problemen der klinischen Enzymologie beschäftigt hatte und dabei in engstem Kontakt mit führenden Forschern auf diesem Gebiete tätig gewesen ist, gibt viel mehr, als sein Titel verspricht. Denn es bringt nicht nur die Biologie der Enzyme, der über 100 Seiten gewidmet sind, sondern als Grundlage für das Verständnis der mit der speziellen Pathologie zusammenhängenden Enzymfragen auf mehr als 200 Seiten auch eine allgemeine Enzympathologie. Den Hauptteil des Werkes aber bildet die spezielle Enzympathologie.

Aus dem reichen Stoff können im Rahmen eines kurzen Referats nur wenige Hinweise gegeben werden, die einen Begriff von dem geben, was das Werk bringt. So findet sich im Kapitel „Biologie der Enzyme" sozusagen als Grundlage für das Verständnis des Ganzen die Biochemie der Enzyme klar und übersichtlich dargestellt — was von all denen begrüßt werden wird, die nicht „fachlich" auf diesem Gebiet zu Hause sind.

Weiter wird dann die Tätigkeit der Zellenzyme im Hinblick auf den submikroskopischen Bau der Zelle dargestellt. Nach einer Schilderung der Biologie der Enzyme (hier sei besonders auf den Abschnitt „Enzymologie und Embryonalentwicklung" verwiesen) folgt ein Abschnitt über „biokatalytische Systeme", in dem die Rolle der Aktivatoren, der Inhibitoren und der Milieufaktoren geschildert und der Wirkung der Reaktionsprodukte eines enzymatischen Vorgangs gedacht wird. Schließlich wird die „Regulation der einzelnen Systeme durch „Rückkopplung" erwähnt.

Mit all dem ist eine sichere Grundlage für das Verständnis der allgemeinen und speziellen Enzympathologie gegeben.

In der allgemeinen Enzympathologie werden nach kurzen Hinweisen auf die Bedeutung der biokatalytischen Systeme und auf Diagnostik und Therapie eingehend die heredofamiliären Hyp- und Anenzymien besprochen; es folgen dann die Schilderung der Verhältnisse bei den Ernährungsstörungen und eine Erörterung der Beziehungen der Hormone zu den Enzymen. Es schließt sich an eine Schilderung der Befunde beim Karzinom, bei der biologischen Proteolyse und bei der Wirkung exogener Noxen.

Der letzte Teil (Die spezielle Enzympathologie) gibt eine lückenlose Darstellung der Verhältnisse bei den Organsystemen und Organen mit allen Einzelheiten.

Betrachtet man die geradezu beängstigend große Zahl von Literaturhinweisen (allein das Namensverzeichnis umfaßt 46 Seiten!), so muß man nicht nur die gewaltige Leistung bewundern, die die Abfassung dieses Werks bedeutet, sondern man dankt mit dieser Feststellung dem Autor zugleich dafür, daß er mit der von ihm bewältigten Arbeit dem auf diesem Gebiet forschenden Wissenschaftler eine ganz große Hilfe leistet.

Wo eine Abbildung oder eine Tabelle das Verständnis des Textes erleichtern konnte, ist davon ausgiebigst Gebrauch gemacht worden. Ein ausführliches Sachregister ermöglicht dem, der etwas sucht, schnellstes Finden.

Das Werk ist hervorragend ausgestattet und wird bestimmt seine Leser finden. Prof. Dr. med. *Wilhelm Stepp*, München

Pathologie der Laboratoriumstiere. Hrsg. von P. Cohrs, R. Jaffé, H. Meessen. In zwei Bänden, die nur zusammen abgegeben werden. Band I: Mit 356 z. T. farb. Abb. XX, 799 S., Gr. —8°. 1958. Band II: Mit 256 z. T. farb. Abb. XV, 803 S., Gr. —8°. 1958. Preis: Band I/II Gzln. DM 298,—.

Es gibt heute auf dem gesamten Gebiet der Naturwissenschaften kaum eine Disziplin, die in ihren Forschungsaufgaben und experimentellen Studien das Versuchstier entbehren könnte. Jeder, der auf diesem Sektor arbeitet, weiß, welchen Zufälligkeiten er ausgesetzt ist und welche Schwierigkeiten in der Deutung der Versuchsergebnisse auftreten, wenn bei seinen Versuchstieren spontane Krankheitsfälle oder Erkrankungen seuchenhaften Charakters vorkommen.

Es ist daher ein großes Verdienst der Herren Jaffé, Cohrs und Meessen, in dem zweibändigen Handbuch „Pathologie der Laboratoriumstiere" ein Werk geschaffen zu haben, das den Experimentator bei seinen Arbeiten beraten und leiten kann, nachdem das von Jaffé 1931 herausgebrachte Buch „Anatomie und Pathologie der Spontanerkrankungen der kleinen Laboratoriumstiere" längst vergriffen ist.

Im 1. Band dieses reich bebilderten Handbuches werden die pathologischen Geschehnisse an den einzelnen Organen und Organsystemen der kleinen Laboratoriumstiere nach kurzen normalanatomischen Vorbemerkungen eingehend diskutiert, wobei auch der jeweilige Verfasser des einzelnen Kapitels mit der meist weit verstreuten und oft nur schwer zugänglichen Literatur des In- und Auslandes sich kritisch auseinandersetzt. Ausgezeichnete histologische Beschreibungen und Bilder schließen sich an den makroskopischen Befund an.

Der 2. Band handelt von bakteriellen und durch pflanzliche Parasiten hervorgerufenen Infektionskrankheiten, Viruskrankheiten, tierischen Parasiten und parasitären Krankheiten, serologischer Diagnostik der Spontanerkrankungen, umwelt- und ernährungsbedingten Krankheiten, Erbpathologie, Gerontologie und Tumoren. Auch die Krankheiten der Vögel, Fische und Reptilien, soweit diese Tierarten zu Versuchen Verwendung finden, werden in diesem Teil eingehend geschildert. Die jeweils am Schluß der einzelnen Kapitel mit besonderer Sorgfalt zusammengetragenen Literaturhinweise ermöglichen rasch ein Eingehen auf Besonderheiten der spezifischen Krankheitsfälle.

Das in vorzüglicher Ausstattung vom Springer-Verlag herausgebrachte Werk kann allen auf tierexperimentellem Gebiet tätigen Forschern wärmstens empfohlen werden, ganz besonders aber ist es für jedes Laboratorium, das sich mit diagnostischen oder sonst irgendwie anfallenden Routineuntersuchungen zu beschäftigen hat, insofern dabei Tierversuche durchzuführen sind, geradezu unentbehrlich. Prof. Dr. med. vet. *H. Sedlmeier*, München

Rudolf Wigand, Prof. Dr. med., Chefarzt der Medizinischen Abteilung Stadtkrankenhaus Hildesheim, und Prof. Dr. phil. Otto Mattes, Leiter der Abteilung für allgemeine und medizinische Parasitologie, Zoologisches Institut der Universität Marburg/Lahn: **Helminthen und Helminthiasen des Menschen.** Parasitologischer Teil von O. Mattes, Medizinisch-klinischer Teil von R. Wigand. 474 S. mit 130 Abb. im Text. VIII, gr. 8° 1958. Preis: Gzln. DM 31,60.

Mit dem Erscheinen dieses Werkes wird die langerwartete Neubearbeitung des seit Jahren vergriffenen „Leitfadens der einheimischen Wurmkrankheiten des Menschen" von Szidat und Wigand vorgelegt. Im Gegensatz zu dem Vorläufer sind jetzt neben den ein-

heimischen Würmern auch die außereuropäischen und besonders die in warmen Ländern verbreiteten Formen berücksichtigt worden, wobei neben den humanmedizinischen auch die für den Veterinärmediziner bedeutungsvollen Arten eingeschlossen wurden. Durch die Zusammenarbeit eines auf dem Gebiet der Wurmkrankheiten besonders erfahrenen Klinikers (Wigand) mit dem an der Erforschung parasitischer Würmer wesentlich beteiligten Parasitologen (Mattes) steckt das Werk voller persönlicher Erfahrungen und bietet dazu allen, an die sich die Autoren wenden, nämlich dem Arzt und Tierarzt, den Biologen, Forstleuten und Tierzüchtern, Lehrern und Studenten, einen reichen Schatz. Die straffe Gliederung des didaktisch gut mit Abbildungen begleiteten Inhalts, die gleichbleibende Aufteilung der speziellen Kapitel in Systematik, Entwicklung, Epidemiologie, Bekämpfung und Erregernachweismethoden wird jeder Leser begrüßen, weil sie eine schnelle Orientierung bei Einzelfragen erlaubt. Wenn die Autoren ihrem Werk auch nur einen „einführenden Charakter" geben wollten, ist ihnen doch eine sehr gründliche Bearbeitung gelungen, für die die zurückhaltende Kennzeichnung durchaus nicht mehr zutrifft. Da auch der Preis des Buches relativ niedrig gehalten werden konnte, dürfte der weiteren Verbreitung des Werkes, die man ihm wünschen kann, nichts im Wege stehen.

Prof. Dr. med. G. *Piekarski*, Bonn

KONGRESSE UND VEREINE

Münchener Ophthalmologische Gesellschaft

Sitzung vom 27. Juni 1958

H. J. Küchle, München: **Augenveränderungen bei Embryopathien und konnatalen Entwicklungsstörungen anderer Ursache.** Virusembryopathien können mißbildungsähnliche Entwicklungsstörungen hervorrufen, die von echten hereditären Dysmorphien kaum zu unterscheiden und damit Phänokopien im wahren Sinne des Wortes sind. In der Ursachenreihe angeborener Fehlentwicklungen, die u. a. auch das Sehorgan bevorzugt betreffen, kommt damit zu den genetisch präformierten Dysmorphien, den exogenen Schädigungen der Keimzellen (z. B. durch Röntgenstrahlen) und den Fötopathien (z. B. Toxoplasmose) als weitere Möglichkeit noch die Virusembryopathie hinzu. Für die Klärung der Frage, welche der genannten Ursachen im Einzelfalle zur konnatalen Entwicklungsstörung geführt hat, kann die Art der vorliegenden Augenveränderungen nicht selten wertvolle Hinweise geben. Charakteristische Augenveränderungen bei Virusembryopathien sind kongenitale (meist doppelseitige) Katarakt, Mikrophthalmus und Pseudoretinopathia pigmentosa. Kennzeichnend für die embryopathische Katarakt ist dabei weniger ihre Form (Kern- oder Totalstar, der auch als erbliche Form der Linsentrübung häufig beobachtet wird), als vielmehr ihr gelegentlich schnelles Fortschreiten während der ersten Lebensmonate. Während das Bestehen eines Mikrophthalmus keine verbindlichen ätiologischen Schlüsse zuläßt, ist eine in typischer Form auftretende Pseudoretinopathia pigmentosa (feinere oder gröbere Pigmenteinlagerungen vorzugsweise im Bereich des hinteren Augenpoles ohne Tendenz zum Fortschreiten und ohne nennenswerte Beeinträchtigung des Sehvermögens) ein ziemlich sicheres Zeichen für die embryopathische Genese etwa gleichzeitig vorliegender anderer Fehlbildungen. Eine Abgrenzung von der echten Retinopathia pigmentosa ist auf Grund des Augenhintergrundbefundes und des klinischen Verlaufes meist leicht möglich. Irisatrophie, angeborener grüner Star (Buphthalmus) und echte Spaltbildungen der Regenbogen- oder Aderhaut (Kolobome) finden sich häufiger als anlagebedingte Dysmorphien. Ihr gemeinsames Vorkommen mit typischen embryopathisch bedingten Entwicklungsstörungen wurde jedoch beschrieben und weist — ebenso wie die charakteristische Retinopathie — darauf hin, daß das Rötelnvirus nicht nur elektiv die embryonale Linse, sondern sicher auch die Netzhaut und offenbar auch die Uvea zu schädigen vermag. Wenn im Verein mit typisch embryopathisch bedingten mißbildungsähnlichen Zuständen gelegentlich auch Folgeerscheinungen intrauterin abgelaufener Entzündungen (Iritis, Uveitis, hintere Synechien) zur Beobachtung kommen, so spricht dies dafür, daß eine strenge Abgrenzung von Embryopathien und Fötopathien manchmal nicht möglich zu sein scheint. Selten zu beobachtende vollständige Organaplasien sowie die häufigeren fötalen Persistenzen sind dagegen stets anlagebedingte echte Mißbildungen.

Bei der ätiologischen Abklärung angeborener Augenveränderungen sind neben Besonderheiten ihres klinischen Aspektes und dem Zusammentreffen verschiedener kongenitaler Abartigkeiten am Sehorgan anamnestische Erhebungen und die Berücksichtigung typischer Entwicklungsstörungen an anderen Körperorganen oft wegweisend. Gleichzeitiges Bestehen charakteristischer Hemmungsmißbildungen sowie kennzeichnende Syndrome bei erwiesenen Erbkrankheiten deuten darauf hin, daß vorhandene Fehlbildungen am Sehorgan ebenfalls genetischer Natur sind. Das Vorliegen von Herzmißbildungen, Taubheit, Störungen der Zahnentwicklung und Mikrozephalie macht dagegen auch die embryopathische Genese damit vergesellschafteter Abartigkeiten am Sehorgan wahrscheinlich. Zeichen oder Folgen einer fötal durchgemachten Enzephalitis (zerebrale Kalkherde, Hydrozephalus, xanthochromer Liquor) und eindeutige serologische Befunde sprechen schließlich für die ebenfalls toxoplasmogene Natur gleichzeitig vorliegender angeborener Augenveränderungen. *(Selbstbericht)*

KLEINE MITTEILUNGEN

Noch einmal: Die Grippe in etymologischer Sicht

Als ich den Aufsatz von *Orth* zu dem genannten Thema las (vergl. diese Wochenschr. 1957 S. 1911 und 1958 S. 462), erinnerte ich mich einer Notiz, die ich mir vor langen Jahren aufzeichnete.

Am 21. 2. 1768 schrieb *J. G. Zimmermann*, der im gleichen Jahre als Nachfolger von *Werlhof* als Königlich Großbritannischer Leibarzt nach Hannover übersiedelte, aus Brugg an seinen Freund *Albrecht von Haller:*

«Un de mes amis m'a écrit il y a quelque temps de Paris, qu'il était attaqué avec presque tout Paris d'une gripe. Je vous avoue, que j'ignorai ce qu'il voulait dire et je suis bien aise, que vous me l'ayez appris. N'est-ce pas un nom nouveau donné à une maladie très connue?»

Es dürfte sich hierbei um dieselbe Epidemie handeln, von der Sir *John Pringle* und sein Landsmann *John Huxham* nach ihrem Übergreifen nach England berichtet haben.

Auenbrugger schreibt in einem Brief an *I. D. Metzger* in Königsberg 1782 vom „nordischen Catarrh". Es heißt in diesem Brief: „Das Neueste hier ist der nordische Catarrh, welcher epidemisch grassiert, doch ohne Gefahr und üble Folgen. Seine Attaquen sind von dreyerlei Art. Die erste füllt den Kopf mit einem gewaltigen Schnupfen und die Brust mit kurzem Athem. Die zweite erscheint mit einer angina serosa, mit Kopfschmerzen und wenigem Husten. Die dritte überfüllt den Magen, wobey entweder Erbrechen oder Durchfall erfolgt. Diese drey Attaquen werden mit einem starken Fieber und dessen gewöhnlichen Zufällen begleitet als Mattigkeit der Glieder, verdorbene Eßlust. Den ersten zwey Arten habe ich ein Laxans antiphlogisticum, der letzten eine Mixturam oleosam entgegengesetzt und dieses Übel mit warmen Getränken immer in 4 Tagen (wie anno 1762, wo das nemliche Übel allgemeiner geherrscht hat) sicher geheilet."

Die Bezeichnung Influenza finde ich am 28. 7. 1788 in einem Brief des *Freiherrn von Knigge* (bekannt durch sein Buch „Über den Umgang mit Menschen"), in dem er sich wegen eines Anfalls von Influenza für die verspätete Rückgabe von Schriften entschuldigt.

Daß aber weder der eine noch der andere Name in damaliger Zeit allgemein verbreitet gewesen ist, ergibt sich aus einem Buch des Churfürstlich Cöllnischen Hofmedicus *M. J. Marx:* Abhandlung von der Schwind-Lungensucht und den Mitteln wider dieselbe,

Hannover 1784. *Marx* bezeichnet im Vorwort das Buch als eine Antwort auf eine im Jahre 1782 von der Königl. Sozietät der Ärzte in Paris ergangene Frage, die von der Sozietät mit Beifall aufgenommen und in ihre arzneikundlichen Abhandlungen eingereiht wurde. Der 5. Abschnitt handelt vom Catarrhusten. Wir finden hier alle uns geläufigen Symptome der Grippe aufgeführt. Wir lesen: „So ist doch in manchen Gegenden und bei gewissen Jahreszeiten keine Krankheit der Luftröhre und der Lungen häufiger und beschwerlicher als die Catarren und der Catarrhusten oder diejenige beschwerliche Krankheit der Luftröhre und der Lungen, die durch eine Erkältung entsteht, der ein Schnupfen, eine Schwere im Kopfe, im Rücken und in den Füßen, ein Halswehe vorhergehet, und die ein Fieber begleitet, welches sich durch einen Frost oder eine Empfindung der Kälte und darauf folgende Hitze, Beklemmung und Schmerzen in der Brust äußert."

Es folgt eine kurze Darstellung des Krankheitsablaufs mit der Angabe, daß die Krankheit meist nicht länger als 4—5 Tage zu dauern pflegt. *Marx* weiß etwas von dem Einfluß der Witterung, von klimatischen Einflüssen und auch von einer verständigen Abhärtung. Auch daß ein „Catarrhusten" Wegbereiter für andere Erkrankungen der Lungen, so auch der Tuberkulose, sein kann, ist ihm bekannt. An keiner Stelle des Buches wird das Wort Influenza oder Grippe erwähnt.

Noch ein Wort sei über *Marx* gesagt. Er wurde 1743 in Bonn geboren, studierte in Halle, wo er am 20. 3. 1765 als M. J. Marcus sich selbst eingetragen hat. Am 17. 4. 1765 steht in der Series promotorum eingetragen: Specimen inaugurale pro gradu Doctoris exhibuit Dn. Marx Jacob Marx, Bonna-Coloniensis, gente Judaeus, de spasmis seu motibus convulsivis optimoque eisdem medendi methodo. Et gradum Doctoris obtinuit Promotore Dno. Consiliario Intimo Büchnero. Diese Arbeit ist nicht mehr nachzuweisen. Nach Reisen durch Holland und England ließ sich Marx in Hannover nieder, wo er als angesehener Arzt am 24. 1. 1789 gestorben ist.

Dr. med. C. *Schelenz*, Hannover, Heinrichstr. 52

Tagesgeschichtliche Notizen

— Auf dem 7. Internationalen Leprakongreß in Toklu wurde über ein neues Lepraheilmittel Etisul berichtet, das die Behandlung der Lepra erheblich abkürzen soll. Das Präparat ist leicht anzuwenden. Der Kranke kann selber den Inhalt einer kleinen Tube in die Haut einreiben. Diese Applikationsart durch die Haut ist vom psychologischen Standpunkt aus besonders befriedigend, außerdem bietet sie den Vorteil, daß Magen und Darm nicht belastet werden. Das Präparat ist sieben Jahre lang erprobt worden. Toxische Nebenwirkungen wurden nicht beobachtet. Etisul ist ein Diäthyl-Dithiol-Isophthalat.

— Der Säugling ist am meisten kurz vor, während und nach der Geburt gefährdet. Diese sogenannte perinatale Sterblichkeit macht einen großen Prozentsatz der allgemeinen Säuglingssterblichkeit aus. Während z. B. in England und Wales die Sterblichkeit der Säuglinge zwischen sechs und zwölf Monaten seit Beginn des Jahrhunderts um 92% gesunken ist, hat die perinatale Sterblichkeit nur um 30% abgenommen. Experten der Weltgesundheitsorganisation rechnen zur perinatalen Periode die Zeit vom 7. Schwangerschaftsmonat bis zur ersten Lebenswoche. Sie stellten auf Grund internationaler Statistiken fest, daß ein Drittel der perinatalen Todesfälle am Tage der Geburt auftritt. Die Ursachen der Todesfälle sind vorwiegend im Zustand des Säuglings zu suchen, in Kanada z. B. in 45,7%. An zweiter Stelle stehen geburtshilfliche Komplikationen (31%), dann angeborene Mißbildungen (14,8%) und schließlich Ursachen von Seiten der Mutter (8,5%).

— Deutsche Hochschulstatistik: Von den 136 700 Studierenden im Wintersemester 1957/58 hatten sich 18,6% für Philosophie, Psychologie, Pädagogik, Geschichte oder andere Gebiete der Kulturwissenschaften entschieden. Nur knapp 14% studierten Naturwissenschaften, 13% bevorzugten die Jurisprudenz; Medizin und Pharmazie hatten zusammen 13,3%.

— Das Massachusetts Institute of Technology sucht 2000 Personen, die zwischen 1920 und 1930 mit Radium in Berührung kamen, so z. B. Arbeiter, die in Uhrenfabriken mit Radiumziffern umgingen, wie auch Menschen, die aus medizinischen Gründen einer Radiumbestrahlung ausgesetzt wurden. Man will Aufzeichnungen machen über ihren Gesundheitszustand seit der Bestrahlung. Diese Aufzeichnungen sollen als Unterlage für die weitere Erforschung und Verhütung von Strahlungsspätschäden dienen.

— Um alle in der Weltliteratur erscheinenden Fach-Veröffentlichungen über Sauna zu erfassen und zu sammeln, wurde das „Sauna-Archiv" geschaffen, eine Fachzeitschrift für die Forschung und Praxis des Sauna-Bades und verwandter Fachgebiete, an deren Herausgabe Schulmediziner aus Finnland, Österreich und Deutschland beteiligt sind. Schriftleiter: Dr. Werner Fritzsche, Bielefeld. Verlag: Fachverlag Dr. Precht & Co., Hamburg-Gr.-Flottbek 1, Jungmannstr. 17. Bezugsbedingungen: 6 Hefte im Jahre, im Abonnement DM 5,— frei Haus für 1 Jahrgang. Heftpreis: DM 1,— zuzügl. Versandkosten.

— Unter der Leitung von Prof. Dr. Matthes, Heidelberg, findet am 26. und 27. Januar 1959 in Bremen (Med. Klinik d. Städt. Krankenanstalten) ein Oxymetrie-Kolloquium statt. Themen und Referenten: Physiologische Grundlagen der Oxymetrie (Kramer, Göttingen, Nilsson, Stockholm, Zijlstra, Groningen). Klinische Anwendung der photoelektrischen Methoden (Matthes, Heidelberg, Völker, Bad Oeynhausen, Nieveen, Groningen). Anwendungsgebiete der Oxymetrie und klinische Erfahrungen (Buhr, Bremen). Die Hamilton-Stewart-Methodik (Lochner, Göttingen, Hegglin u. Mitarb., Zürich). Physikalische Einzelfragen zur Oxymetrie (Maass, Bremen). Reflexions-Oxymetrie (Zijlstra, Groningen, Kramer, Göttingen). Einzelvorträge, Demonstrationen. Anmeldung: Atlas-Werke Aktiengesellschaft, Bremen, Postfach 9.

— Das 2. Klinische Wochenende der Chir. Univ.-Klinik, Innsbruck, wird am 14. und 15. März 1959 veranstaltet mit dem Thema „Nachbehandlung nach Operationen".

— Mit Rücksicht auf die Tagung der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin wird die 43. Tagung der Deutschen Gesellschaft für Pathologie nicht vom 7.—11., sondern vom 9.—12. April 1959 in Mannheim veranstaltet.

— Die 2. Weltkonferenz für medizinische Ausbildung findet vom 30. August bis 4. September in Chicago statt. Auskunft: Dr. L. H. Bauer, 10 Columbus Circle, New York 19, N.Y.

— Der diesjährige Kongreß der Deutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde findet vom 31. 8. bis 2. 9. 1959 in München unter dem Vorsitz von Professor A. Wiskott statt.

Hochschulnachrichten: München: Prof. Dr. A. Marchionini, Direktor der Dermatolog. Klinik, ist zum Ehrenmitglied der Griech. Dermatolog. Ges. ernannt worden. — Prof. Dr. Walter Büngeler, Direktor d. Pathol. Instit., ist zum Präsidenten des Bayerischen Landesverbandes zur Erforschung und Bekämpfung der Krebskrankheit (als Nachfolger von em. o. Prof. Dr. E. K. Frey) gewählt worden. — Prof. Dr. Adolf Butenandt, Direktor des Physiolog.-chem. Instituts und Max-Planck-Instituts für Biochemie, wurde zum Ehrenmitglied der chemischen Gesellschaft Japans ernannt. — Prof. Dr. Hans v. Braunbehrens, Direktor des Inst. und Poliklinik für physikal. Therapie und Röntgenologie, ist von der Societa Italiana di Radiologia Medica e Medicina Nucleare zum Korrespondierenden Mitglied ihrer Gesellschaft ernannt worden.

Tübingen: Priv.-Doz. Dr. med. W. Nikolowski, Oberarzt an der Univ.-Hautklinik, wurde zum apl. Prof. ernannt. — Zu Priv.-Doz. wurden ernannt: Dr. med. J. Maurath für Chirurgie, Dr. med. H. P. Mißmahl, Dr. med. H. Ott und Dr. med. E. Ze[illegible] für Innere Medizin.

Geburtstage: 90.: Prof. Dr. med. Richard Henneberg, Neurologe in Berlin, am 22. Dezember 1958. — **85.:** Prof. Dr. med. Dr. med. h. c. Carl von Eicken, em. Prof. mit Lehrstuhl für Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde an der Humboldt-Univ. Berlin, am 31. Dezember 1958 in Berlin-Dahlem.

Bezugsbedingungen: Halbjährlich **DM 15.20,** für Studenten und nicht vollbezahlte Ärzte **DM 10.80,** jeweils zuzügl. Postgebühren. Preis des Einzelheftes **DM 1.20.** Bezugspreis für **Österreich:** Halbjährlich S. 92.— **einschließlich** Postgebühren. Die Bezugsdauer verlängert sich jeweils um 1/2 Jahr, wenn nicht eine Abbestellung bis zum 15. des letzten Monats eines Halbjahres erfolgt. Jede Woche erscheint ein Heft. Jegliche Wiedergabe von Teilen dieser Zeitschrift durch Nachdruck, Fotokopie, Mikroverfahren usw. nur mit Genehmigung des Verlages. Verantwortlich für die Schriftleitung: Dr. Hans Spatz und Doz. Dr. Walter Trummert, München 38, Eddastraße 1, Tel. 57 02 24. Verantwortlich für den Anzeigenteil: Karl Demeter Anzeigen-Verwaltung, Gräfelfing vor München, Würmstraße 13, Tel. 89 60 96. Verlag: J. F. Lehmann, München 15, Paul-Heyse-Str. 26/28, Tel. 53 00 79. Postscheckkonten: München 129 und Bern III 195 48; Postsparkassenkonto: Wien 109 305; Bankkonto: Bayerische Vereinsbank München 408 264. Persönlich haftender Gesellschafter: Verleger Otto Spatz, München. Kommanditisten: Dr. jur. et rer. pol. Friedrich Lehmann, München; Dipl.-Ing. Fritz Schwartz, Stuttgart. Druck: Münchner Buchgewerbehaus GmbH, München 13, Schellingstr. 39—41.

1/1959

Per-
rüh-
dium-
Grün-
zeich-
hlung.
Erfor-

öffent-
e das
e For-
ete, an
n und
che,
-Flott-
re, im
M 1,—

rg, fin-
Städt.
The-
xyme-
stra,
thoden
veen,
he Er-
och-
alische
s-Oxy-
zelvor-
gesell-

niv.-
staltet

aft für
n Ge-
n vom

Aus-
cago
ork 19,

sell-
9. 1959
t statt.
chio-
ed der
ünge-
rischen
skrank-
lt wor-
siolog.
de zum
— Prof.
liklinik
eta Ita-
pondie-

Ober-
. — Zu
irurgie,
E. Zeh

Neuro-
Dr. med.
Nasen-
ezember

ttelfabek

zugspreis
es letzten
usw. nur
twortlich
Str. 26/28
h haftes-
Münchner